

La Unitat de Tuberculosi Experimental. 20 anys d'història

The Experimental Tuberculosis Unit. 20 years of history

Pere-Joan Cardona i Iglesias



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

BARCELONA - 1914



PERE-JOAN CARDONA I IGLESIAS
(Manresa, 14 d'abril de 1967)

Llicenciat en Medicina i Cirurgia el 1992 per la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). S'especialitza en Microbiologia i Parasitologia a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (1997), i obté el grau de doctor a la UAB (1999). Dirigeix la Unitat de Tuberculosi Experimental de l'Institut Germans Trias i Pujol de Badalona des del 2002. És Professor Agregat del Departament de Genètica i Microbiologia de la UAB des del 2017.

El Prof. Cardona és un expert mundialment reconegut en l'estudi de la tuberculosi des d'un punt de vista immunopatogènic i usant modelització “in vitro”, “in vivo” i “in silico”. Amb més de 20 anys de trajectòria científica, és autor de diferents hipòtesis per entendre la infecció latent i la malaltia activa.

Ha dirigit 8 tesis doctorals i ha estat investigador principal en més de 20 projectes nacionals i internacionals dedicats a l'estudi de la història natural de la tuberculosi i de nous mètodes profilàctics i terapèutics, i és autor de més de 100 articles en la matèria (índex h=33, amb 4000 citacions). Quan a la seva activitat en transferència de tecnologia, és autor de 7 patents, ha estat fundador de dues “spin-offs”, Archivel Farma i Manremyc, per desenvolupar la vacuna RUTI i el suplement alimentari *Mycobacterium manresensis*, respectivament.

La seva trajectòria professional ha estat reconeguda amb l'atorgament de diferents Premis: l'Excel·lència Professional del Col·legi de Metges de Barcelona (2012), Bages de Cultura (2012), Ramon Pla i Armengol (2014) i Séquia (2018).

**La Unitat de Tuberculosi
Experimental.
20 anys d'història**

**The Experimental
Tuberculosis Unit:
20 years of history**

Excm. Sr. Dr. Pere-Joan Cardona Iglesias

La Unitat de Tuberculosi Experimental. 20 anys d'història

The Experimental Tuberculosis Unit: 20 years of history

Discurs d'ingrés a la Reial Acadèmia Europea de Doctors, com
Acadèmic Numerari, en l'acte de la seva recepció
el 23 d' octubre de 2018

Excm. Sr. Dr. Pere-Joan Cardona Iglesias
Doctor en Medicina

I resposta de l'Acadèmic Numerari

Excm. Sr. Dr. Emili Gironella Masgrau
Doctor en Ciències Econòmiques

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.raed.academy

© Pere-Joan Cardona Iglesias
© 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 s'en 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 mitjançant lloguer o préstecs públics.

Producció gràfica: Ediciones Gráficas Rey, S.L.

Imprès en paper òfset blanc superior per a la Reial Acadèmia Europea de Doctors.

ISBN: 978-84-09-056972

Dipòsit legal: B25357-2018

Imprès a Espanya - *Printed in Spain* - Barcelona

Data de publicació: octubre de 2018

*Pots cremar si vols tot el bosc,
pots esborrar dibuixos al port,
pots buscar raons com un gos.
Però no pots tancar-nos a tots.*

*I quan demà se't mengi la por,
gira el cap i fregant l'horitzó,
ens veuràs pensant el món,
i tot és verd i tot és blau i tot és nou.*

Joan Dausà

*You can burn all the forest if you want,
you can erase cartoons in the port,
you can search for pretexts like a dog.
But you can't lock up us all.*

*And tomorrow when you're terribly frightened,
look round, and on the horizon far from you
you'll see us thinking the world,
and everything's green and everything's blue and everything's new.*

Joan Dausà

ÍNDEX / CONTENTS

Català English

PRESENTACIÓ	11
PRESENTATION	135
DISCURS D'INGRÉS.....	33
SPEECH OF ADMISSION.....	157
1. PRÒLEG. De la dispersió a l'energia	33
1. FOREWORD. From dispersion to energy	157
2. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , elogi de la lentitud	39
2. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , in praise of slowness	167
3. El dogma de la historia natural “estàtica” de la TB. Origen de la <i>Unitary theory</i>	41
3. The dogma of the ‘static’ natural history of TB. Origin of the <i>unitary theory</i>	165
4. Per què no podem controlar la tuberculosi: la manca d'eines en tots els àmbits	45
4. Why we cannot control tuberculosis: the shortage of tools on all fronts	169
5. La lluita contra la TB a Catalunya	47
5. The fight against TB in Catalonia	171
6. Origen de la «hipòtesi dinàmica»	51
6. Origin of the ‘dynamic hypothesis’	175
7. Origen de la RUTI, la importància d'Archivel Farma	57
7. Origin of RUTI, the importance of Archivel Farma	181
8. Tot és immunologia? Tornada a l'anatomia patològica	65
8. Is everything immunology? Return to pathological anatomy	189
9. Origen de les <i>host-directed therapies</i> . Sobre la tolerància i els antiinflamatoris	71
9. Origin of <i>host-directed therapies</i> . On tolerance and anti-inflammatories	195

10. Mosimbio, els físics i el model bombolla	77
10. Mosimbio, physicists and the bubble model	201
11. <i>El Mycobacterium manresensis</i> . Roda el món i torna al born	81
11. <i>Mycobacterium manresensis</i> . Round the world and home again	205
12. EPÍLEG: elogi de la dispersió i de la necessitat	85
12. EPILOGUE: in praise of dispersion and need	209
13. AGRAÏMENT	89
13. ACKNOWLEDGEMENTS	213
14. BIBLIOGRAFIA / BIBLIOGRAPHY	91
FIGURES/ FIGURES	115
DISCURS DE RESPOSTA	99
RESPONSE SPEECH	231
 Publicacions de la Reial Acadèmia Europea de Doctors.....	 247



PRESENTACIÓ

Excel·lentíssim Senyor President
Excel·lentíssims Senyors Acadèmics
Estimats amics i amigues

En primer lloc voldria agrair la vostra presència, i també agrair als que l'han excusada per motius diversos.

Vull recordar els que haguessin vingut i no han pogut perquè ja no són en aquest món. A en Marian, el meu pare, li hagués encantat la cerimònia. La Conxita, la meva mare, segurament hagués desaprovat tan cerimonial i tanta tradició, però m'hagués donat un marge de maniobra. «A veure què expliques, a veure si val la pena tant “boato”!» pensaria segurament. Per això no puc parar d'imaginar-me la Conxita a primera fila escoltant amb exigència les meves paraules.

També trobo a faltar el Professor Ernest Boquet, que se sentiria orgullós de ser aquí, d'haver-me apadrinat des del primer moment que vaig aparèixer al seu laboratori atribolat perquè no trobava de cap manera el medi Citrat de Simmons, que em calia per classificar els enterobacteris que aïllava del riu Cardener. Un treball dissenyat per en Josep Trapé, que sembla haver fet un pacte amb el diable, eternament jove, i que entenc que també deu estar orgullós de ser aquí. Finalment, el Professor Ian Orme, recentment traspasat, que va acceptar-me sense conèixer-me, que no va dubtar mai de fer-me costat. L'última

vegada que el vaig veure, a Nova Delhi el febrer d'enguany, encara murmurava tot murri a un altre científic: «no sé pas si considerar-lo el meu deixeble». Si bé no vam coincidir gaire en els enfocaments sobre la patogènesi de la tuberculosi, ell fou qui em va donar l'empenta inicial, i em va donar les eines necessàries per a tirar endavant. Em va acollir aquell fred hivern a Fort Collins com si fos de la família i gràcies a ell vaig poder conèixer científics tant extraordinaris com la Professora Andrea Cooper, que ha estat una de les peces claus per entendre la immunologia de la tuberculosi! O el Professor Patrick Brennan, extraordinari lluitador contra la TB, capaç d'acompanyar i donar suport a una immensa generació de científics, gran amant de la música i la poesia, i gran amant de Catalunya, també.

Voldria aprofitar l'ocasió per donar comptes als meus familiars, sobretot a la meva dona, la Isabel, que m'ha fet tant costat i s'ha aventurat per mi, per un projecte de vida tan peculiar. Entenc que tenir-me de marit no ha de ser una tasca gaire senzilla. Canvis d'humor, desconnexions sobrevingudes sobtadament ja sigui per dubtes conceptuals o per experiments que no funcionen; fets que també han viscut els meus fills, en Pol, en Lluç i l'Agnès. La meva feina no ha estat convencional, els horaris tampoc. Ser fill d'un científic és difícil a tot arreu, però a Catalunya ho és una mica més. I aquí insisteixo que, els esforços de la Generalitat, els pressupostos en recerca continuen estant en mans de l'Estat Espanyol. Un Estat a qui no ha tremolat la mà a l'hora de perdre tota una generació de científics i de talent. Les dades així ho mostren: des del 2008 al 2016 la inversió en recerca ha davallat dels 6.000 als 2.000 milions. La dada es devastadora i concloent, la resta: xerrameca. A l'Estat Espanyol la recerca no es menysté, es tritura. Potser ja els va bé així, la recerca és llibertat, és antidogma, és qüestió, és repte. El conservadorisme rampant i destraler, el dogma pel dogma, l'autoritarisme, la poca vergonya en definitiva, no ha afectat tan sols la classe

política i judicial, sinó també l'acadèmica. Ja ho sabeu. La crisi és profunda i insondable, i tindrà repercussions.

Amb tot i malgrat tot, avui hem de celebrar que encara hi hagi institucions acadèmiques que persisteixin en la recerca del coneixement sense cap mena de límit, erigint-se com a oasis dedicats a la recerca de la veritat, a l'estudi de la realitat i dels fets, a la seva interpretació rigorosa i crítica. Per això voldria agrair a aquesta Acadèmia la deferència que ha tingut de voler-me tenir entre els seus membres i poder contribuir en els seus treballs. Especialment al Dr. Emili Gironella per animar-me i guiar-me en tot el procediment, i el Dr. Joan Iglesias, per introduir-me el cuquet. També al seu President, el Dr. Alfredo Rocafort, que em va explicar l'essència lliurepensadora d'aquesta institució, en tots els àmbits, bo i remarcant especialment el caràcter transversal del saber que s'hi encabeix, com es pot observar per la barreja de colors de les togues dels doctors i doctores que m'acompanyen en aquest entarimat. Recentment, en el discurs d'ingrés, la Dra. M^a Asunción Peiré Garcia ja va fer notar que les acadèmies, en el seu origen, no eren pas ben vistes per les autoritats universitàries degut a la seva praxis massa oberta i poc controlable. Un inconformisme que, de fet, hauria de ser la regla en tota activitat acadèmica. Nogensmenys, la lletra de l'himne *Laudeamus Igitur* amb què se solen obrir i clausurar els actes, té un to absolutament irreverent, que prové de quan l'acadèmia era un contrapoder notable davant l'*status quo*. Les idees que n'han de sorgir han d'estar sempre al servei d'aquest fonament: la recerca de la frontera, el qüestionar constantment els dogmes, l'oferir llum en la foscor mitjançant el llenguatge, la memòria i el raonament, gràcies als quals l'*Homo sapiens sapiens* ha augmentat i evolucionat. I cito el Professor Enric Trillas. Gràcies a aquests tres factors, conjuntament amb la curiositat, que ens ha portat a voler conèixer el que desconeixem i a la capacitat creadora, no haguéssim format grups caçadors recol·lectors, ni la ramaderia,

ni existiria el concepte de cultura, ni les societats organitzades ni les regles legals i socials, ni els principis ètics. Seguint amb la tesi del Professor Enric Trillas, sense el llenguatge, la memòria i el raonament, i per tant, la creativitat, l'*Homo sapiens sapiens* no seria sinó un mamífer no culturitzat, sense capacitat per «baixar de l'arbre» ni per recordar la seva història. Per tant, no seriem l'espècie capaç de colonitzar tot el planeta Terra.

I em permetran que afegeixi: i tampoc el *Mycobacterium tuberculosis* seria l'espècie amb un èxit encara més superior al de l'*Homo sapiens sapiens*. També el bacil de la tuberculosi ha estat capaç de estar present a tots els racons del planeta, i amb un nombre òbviament superior a l'humà. I no ho dubtin, al pas que anem, també acompanyarà als astronautes a Mart, o on sigui que establim la nova colònia extraterrestre.

I és que el *Mycobacterium tuberculosis* sempre ha estat amb l'expansió de la humanitat. Ha sigut el nostre impenitent/imperitinent «tronc», seguint una estratègia extraordinàriament «antievolutiva», que intuïtivament no dubtaríem en qualificar de perdedora. El bacil de la tuberculosi es caracteritza per la seva lentitud. Fins al punt que hi ha investigadors que l'arriben a qualificar de «vago» o de «passota». Res més lluny de la realitat.

Aquesta lentitud li permet eixamplar els temps habituals dels processos infecciosos, integrar-se en la fisiologia del drenatge, de la resolució de les lesions, tot creant oportunitats de reinfecció que contribueixen a l'endarreriment exasperant en la generació de la malaltia, que pot allargar la seva eclosió fins a 8 anys. Aquest endarreriment fa que, en certa manera, el bacil s'hagi «culturitzat», que hagi entrat en la idiosincràsia de l'espècie humana. Els humans només reaccionem davant les emergències, les explosions, els col·lapses dels hospitals. Aquestes estratègies ja han estat utilitzades per altres grans patògens com el virus de

la grip, que s'aprofita de l'efecte crida per atraure encara a més gent als centres hospitalaris i generar més infeccions.

La tuberculosi no és així, és discreta, és un degoteig, un degoteig constant, podríem dir «tranquil», una tranquil·litat que provoca la mort d'una persona cada 15 segons. Una tranquil·litat que fa que morin al voltant d'un milió i mig de persones cada any. Quants morts dirien que va causar la gran epidèmia d'Ebola del 2014? I l'última grip? No ho dubtin, encara ara, al segle XXI, el gran repte de la humanitat és eliminar la tuberculosi, una malaltia que en els últims 200 anys ha matat 2.000 milions de persones.

Aquesta lentitud i aquesta discreció van acompanyades d'un altre fenomen: l'estigma. La tuberculosi ha quedat incrustada en el subconscient col·lectiu com una malaltia relacionada amb la pobresa, amb males condicions de vida, amb la sobreocupació, amb les presons. I és veritat. El gran declivi de la malaltia no fou ni per la introducció de la vacuna BCG ni l'aparició de la quimioteràpia. Les mesures higienistes, com les impulsades per l'Ildefons Cerdà, amb l'Eixample de Barcelona, en són un exemple. Les cèdules d'habitabilitat i, sobretot, la promoció d'espais ventilats, conjuntament amb les mesures d'aïllament dels malalts en els sanatoris, van contribuir molt en el control.

De tota manera, als humans sembla que de vegades ens falla un dels tres grans factors que ens han fet triomfar. Parlo de la memòria. La humanitat va creixent desenfrenadament i tendeix a enxubar-se en grans ciutats. Més de la meitat de la humanitat ja viu en grans ciutats, mentre abandonem l'espai rural perquè es cremi abastament cada estiu. Ah! I som molt cosmopolites, això sí, no parem de voltar arreu com bojos. I amb aquesta nova era d'autodestrucció planetària, també ens acompanya el nostre discret «tronc». Mireu sinó què passa en ciutats com Londres

o Birmingham. La tuberculosi rebrota de nou, i amb força renovada, multiresistent, esmicolant el somni d'un alemany, un ucraïnès i un suec, els doctors Gerhard Domagk, Selman Waksman i Jörgen Lehmann, quan fa 75 anys van demostrar que podien abatre el bacil amb la tiosemicarbazona, l'estreptomicina i l'àcid para-aminosalicílic respectivament.

I és que no cal tenir cap mena de factor de risc per infectar-se amb el bacil de la tuberculosi. Tots ens podem infectar. Però, tots podem emmalaltir? Aquesta és una altra qüestió encara no resolta. Hi ha factors de risc que la promouen clarament, com estar immunodeprimit, ja sigui per un tractament mèdic o a través d'una malaltia com la sida, però percentualment aquests factors tenen un impacte baix. Hi ha altres comorbiditats que també la promouen, més discretament, i que estan molt més esteses, com l'alcoholisme, el tabaquisme o la diabetis mellitus. I una de molt important, la malnutrició, que té un efecte devastador en moltes regions del món. Hi ha factors d'exposició, és a dir, el contacte perllongat amb una persona malalta, i per tant, la possibilitat de patir moltes reinfeccions, especialment en persones que viuen amb un cas de tuberculosi a la feina, o que tenen un familiar malalt; i òbviament persones com les tancades en una presó on hi hagi un mal control de la malaltia i que permeti un contacte reiterat amb un malalt.

Però amb tot, també hi ha un factor genètic clau, o diversos factors genètics, que la faciliten. Mirin sinó el cas del pintor Rembrandt, que va pintar la famosa «Ronda Nocturna». Aquesta pintura, que avui considerem una obra mestra, fou rebutjada per qui la va encarregar. Havia de reflectir l'esplendor d'una milícia neerlandesa, però amb l'inquietant joc d'ombres no va fer sinó reflectir la profunda depressió que patia després de veure com gradualment, en un període de 30 anys, s'anaven

morint de tuberculosi les seves dues dones i tots els seus fills. Va estar exposat al bacil? És clar! Però mai no va desenvolupar la malaltia.

Tot plegat és molt complicat i, naturalment, tendim a simplificar per poder seguir pautes, per atorgar-nos seguretat. Una vegada vaig llegir una cita molt eloqüent, l'autor de la qual no recordo: «els models simples no expliquen res però els complexos no els entén ningú». En medicina, la simplificació sol portar al dogma, que moltes vegades ningú no sap d'on ha sorgit. «És massa complicat per explicar-ho», solem dir. En medicina se'ns educa per identificar signes i símptomes per orientar diagnòstics i procedir a la curació o a la prevenció. Tan aviat com algú intenta penetrar en profunditat a estudiar per què funciona determinat tractament, de seguida ens adonem que sovint no ho sabem. La medicina es basa en centenars d'anys de praxi empírica, de prova i error. És curiós constatar com els dogmes solen sorgir a partir del triomf d'una teoria en contraposició a moltes d'altres. De vegades com a resultat de l'acompanyament d'una tècnica més sofisticada, més actual, que li dona un avantatge i, per tant, el fonament definitiu. Com deia el Professor Felip Cid, un altre savi membre d'aquesta Acadèmia, malauradament traspasat, i que em va causar un gran impacte a la carrera, l'avenç de la medicina es deu a l'avenç de la tècnica. El que de vegades ens passa és que amb les noves tecnologies descurem experiències antigues, dades antigues, però no menys valuoses.

En la recerca contra la tuberculosi aquest factor és cabdal i més tenint en compte l'enorme esforç que hi van esmerçar tants científics des que Robert Koch en va descobrir-ne l'etiologia el 1881. La tuberculosi llavors era la primera causa de mort en la població jove, i la despesa en recerca fou massiva. Tot un coneixement que ha restat enterrat en llibres de vell que després

de dormir dècades en biblioteques només es troben casualment revenuts a la xarxa.

Pràcticament en tots els aspectes que hem treballat en aquests 20 anys a la Unitat de Tuberculosi Experimental, sempre ens hem fet la següent pregunta: «però això, no ho havia vist ningú?». I finalment, gairebé sempre hem arribat a la mateixa conclusió: «és clar». I torno a la frase que em va inculcar fa molts anys el Professor Enric Trillas, «per fer recerca cal molta dedicació, moltes lectures...» i jo hi afegiria, i molts vídeos. Ja no tot és als llibres...

Mireu sinó el concepte amb què vam començar a fer recerca. El concepte de la reinfecció endògena. La descoberta que els bacils es podien escapar dels granulomes gràcies al macròfags escumosos. Uns macròfags envellits, plens d'inclusions lipídiques conseqüència de l'acumulació de colesterol, i que són expulsats del teixit pulmonar a través dels moviments respiratoris, immersos en el fluid alveolar. Doncs aquestes cèl·lules, quan provenen dels granulomes infectats, estan plenes de bacils adormits com a conseqüència de la resposta immune, a l'espera de condicions més favorables per tornar a créixer. Aquests bacils són resistents als fàrmacs simplement per la seva condició metabòlica alentida que els fa impermeables al medi extern. En el model del ratolí queda clar que aquests bacils poden tornar a créixer i fer noves lesions. Concepte que anava clarament en contra del dogma establert: la «Teoria Unitària» desenvolupada per William Stead l'any 1967 que establí simplement que una persona infectada sempre estava infectada i que una persona infectada no es podia tornar a infectar mai més.

Com s'havia arribat a acceptar aquesta teoria? Simplement gràcies a l'enorme quantitat d'informació obtinguda amb la millor tècnica d'aleshores: les radiografies de tòrax d'un gran

percentatge de la població. El criatge massiu que es va realitzar després de la Segona Guerra Mundial per identificar els casos de tuberculosi i començar-los a tractar amb quimioteràpia. D'aquelles imatges es desprenia que molts adults tenien lesions calcificades, generalment al lòbul inferior i als ganglis hilars, la qual cosa volia dir que havien patit una tuberculosi quan eren infants i, com que l'havien resolta i havien desenvolupat una immunitat protectora, «no es podien tornar a reinfectar», la tuberculosi que patien d'adults era deguda a la reactivació d'una lesió generada com a conseqüència de la disseminació de la seva tuberculosi primària. Aquella conclusió contradeia totalment la posició d'altres científics reconeguts com els doctors Georges Canetti o Francis Pottenger, que estipulaven clarament que la tuberculosi era causada per un procés totalment dinàmic en què hom es va reinfectant i com més es reinfecta, més possibilitats té de patir la malaltia i si a més a més ho fa en un lòbul pulmonar superior, les possibilitats són més altes. Aquest és un fet comprovat una vegada i una altra per les dades epidemiològiques i fins i tot pels estudis de contactes. Però Stead va tenir la sort de basar la seva teoria en la millor tècnica del moment, i disposar de multitud de dades, amb la qual cosa la va poder dogmatitzar, i es va acabar perdent el punt de vista de moltes altres investigacions igualment vàlides.

Bastir doncs una nova teoria, la «hipòtesi dinàmica», per part d'un equip de recerca jove com el nostre, no fou la millor manera de començar una carrera científica. Els fets però, eren irrefutables, els bacils escapaven del granuloma dins dels macròfags escumosos i podien generar noves lesions. Aquell fet s'entenia perfectament des del punt de vista anatòmic. D'una banda, el pulmó té una superfície enorme. En els humans és l'equivalent a mitja pista de tennis. De l'altra, en infectar els macròfags alveolars, la resposta humoral, basada en la forma-

ció d'anticossos, no és possible, i per tant l'única resposta eficient és la cel·lular. Aquest fet implica que la resposta «sempre va al darrera de la infecció» és a dir, primer cal infectar-se i promoure una reacció inflamatòria local que trenqui l'equilibri de l'alvèol. Però en aquesta localització anatòmica, aquesta reacció és summament perillosa donat que l'aire que respirem és ple de bacteris, virus i altres elements potencialment inflamatoris. Si cada vegada que un macròfag alveolar els fagocita es generés una resposta inflamatòria, destruiríem ràpidament els nostres alvèols i ens acabariem ofegant ràpidament. *L'Homo sapiens sapiens* no existiria!

Els macròfags alveolars, doncs, estan acostumats a ser infectats i a fer front als elements patògens d'una manera discreta. El bacil de la tuberculosi aprofita aquesta discreció quan a més a més, creix lentament, de manera que no genera cap alarma. Alhora, el micobacteri, un cop ha començat a créixer, evita el fenomen de l'apoptosi que en permetria l'exposició al medi exterior i aturar-ne el creixement, de manera que provoca la necrosi del macròfag i pot infectar a macròfags d'alvèols del voltant. Quan finalment es genera la resposta inflamatòria i pot atraure monòcits i neutròfils dels capil·lars, i finalment els limfòcits que activaran els macròfags, els bacils ja tenen una massa crítica suficient per transformar-se en adormits i poder ser drenats per poder generar noves lesions.

Empíricament, la manera d'aturar aquest procés ha estat la d'administrar un quimioteràpic, la isoniazida, durant un període llarg de temps. La isoniazida no és capaç de destruir els bacils adormits però administrar-ne durant un període de 9 mesos evita el desenvolupament de la malaltia en un 90% dels casos. D'aquí sorgeix una nova paradoxa. Si el bacil pot restar adormit durant anys i reactivar-se, com és possible que administrant un fàrmac ineficient contra els bacils adormits es pot evitar la

malaltia? El més lògic seria donar el fàrmac durant anys esperant-ne la reactivació.

La hipòtesi dinàmica també aclareix aquest aspecte ja que explica que les lesions es van curant, els bacils son eliminats i finalment la lesió desapareix. Aquest procés pot ser variable, segons la grandària de la lesió, per exemple, però és clar que amb 9 mesos se n'elimina el 90%, i si els bacils drenats retornen al pulmó a través d'aerosols, no es poden reproduir perquè la isoniazida els mata.

L'aposta era clara: si es generava una resposta immune centrada en identificar els bacils adormits, es podria evitar el tractament tan perllongat. Era l'origen de la RUTI. De nou la memòria! L'enfoc no era pas tan original. Quan ho vaig presentar en una sessió de la Unitat d'Investigació en Tuberculosi de Barcelona, el Dr. Pere de March fou lapidari: «això ja s'havia fet» i va marxar. No vaig poder esbrinar a què es referia. La RUTI incloïa el concepte de combinar el tractament quimioteràpic amb la vacunació terapèutica, amb una vacuna feta amb bacils adormits i als que havíem extret el lipoarabinomanà, la molècula més similar al lipopolisacàrid, que havíem identificat com a l'inductor del fenomen de Koch. El mateix Robert Koch en la seva aproximació terapèutica, la tuberculina, havia utilitzat extractes proteics de bacils, no bacils fragmentats en nanopartícules, i òbviament no utilitzava quimioteràpia. Quina fou la meva sorpresa quan, en fer una recerca amb més profunditat, juntament amb la Dra. Cris Vilaplana, vam esbrinar que la utilització de diferents tipus de tuberculines amb finalitats terapèutiques s'havia fet servir durant almenys 50 anys! Fins l'arribada de la quimioteràpia. La sorpresa va ser majúscula quan vaig constatar que el Dr. Alexander Fleming, el meu heroi de l'adolescència, havia dedicat la major part de la seva vida professional no pas a desen-

volupar la penicil·lina, sinó a utilitzar la vacunació terapèutica per tractar moltes altres malalties infeccioses, inclosa la tuberculosi. De fet, en una recerca afortunada a Google vaig trobar un llibre on explicava el «mètode Wright» per tractar la tuberculosi òssia amb tuberculina. Un llibre que fins i tot va sorprendre la directora del «museu Wright-Fleming», que no va dubtar a ensenyar-me històries clíniques manuscrites del Dr. Almrod Wright, el Cap del Departament d'Immunoteràpia de l'Hospital St. Mary's on treballava el Dr. Fleming. El Professor Almrod Wright, immortalitzat en una obra d'Oscar Wilde, «the doctor's dilemma».

De tota manera, els dogmes i les aplicacions pràctiques que comporten solen mantenir-se per la seva eficiència. Una de les praxis més esteses en el control de la tuberculosi en països amb una incidència moderada és practicar la prova de Mantoux, inoculant intradèrmicament la tuberculina per cercar la reacció cutània i, en cas que sigui positiva, practicar la radiografia de tòrax a la recerca d'alguna lesió. Si no se'n troba, es fa un tractament amb un sol fàrmac, com la isoniazida, i es classifica com a infecció. Si n'hi ha, es fa un tractament amb quatre fàrmacs. Aquesta praxi es deu al fet que es té en compte la taxa de mutació espontània del *Mycobacterium tuberculosis* als fàrmacs. En cas de no detectar-se lesió al pulmó, es considera que la concentració de bacils és menor a la taxa de mutació espontània de la isoniazida, és a dir de 10^5 bacils; si se n'hi veu una, la població bacil·lar és més alta i, per tant, cal una combinació de fàrmacs per evitar seleccionar poblacions resistents a la isoniazida. El concepte soterrat en aquesta praxi empírica rau precisament en la grandària de la lesió. Per poder detectar una lesió en una placa de tòrax cal que tingui una grandària mínima de 10 mm. Però és un concepte tan bàsic que ningú l'havia trobat prou atractiu.

Aquest concepte va ser clau per reorientar la nostra recerca cap a un nou interrogant, a saber: quin és el procés que porta a l'engrandiment de les lesions causades pel *M. tuberculosis*? Aquesta pregunta fou clau perquè en els estudis en *minipig* vam poder observar com les lesions d'1 mm eren fàcilment encapsulades gràcies als septes intralobars. Com és possible que es puguin engrandir tant? Aquella pregunta s'allunyava molt del dogma vigent segons el qual la líquüefacció del teixit necròtic era el punt crític per al desenvolupament de la malaltia, fet al qual vam donar moltes voltes, i que ens havia portat a estudiar l'evolució de la infecció en una soca de ratolí en què s'indueïa líquüefacció. La soca C3HeB/FeJ. El mal anomenat «model Kramnik», mal anomenat, perquè el Dr. Igor Kramnik, que també he tingut el plaer de conèixer, n'abomina.

Doncs precisament l'evolució de la infecció en aquella soca de ratolí, en què estudiàvem la pregunta errònia (la de la líquüefacció), ens va donar la solució a la pregunta més ajustada a la praxi clínica (la de l'increment de la grandària de les lesions). En aquella soca vam poder comprovar com aquest creixement es devia a l'entrada massiva de neutròfils. Els neutròfils també havien estat «bandejats» dogmàticament de la patogènia de la tuberculosi. Es considerava que només responien a infeccions agudes causades per bacteris extracel·lulars, els que causen infeccions piogèniques, és a dir, formadores de pus i posteriorment d'abscessos. Però el fet era que «eren allà». No hi havia cap mena de dubte. De nou, tornar a la memòria, tornar als històrics ens va donar la seguretat necessària per seguir amb aquella línia d'investigació. I ens la va donar un llibre, un llibre força únic, una mena d'«autoedició», una mena de compilació de tota una vida de recerca basada en l'observació de l'evolució d'una sèrie de casos de tuberculosi abans de l'aparició de la quimioteràpia, entre el 1922 i el 1948. És la feina d'un patòleg, el

Dr. Edgar Medlar, que fou el cap d'un petit laboratori, el Hegan Memorial Laboratory situat al Sanatori del Metropolitan Life Insurance Company, al mític Mount McGregor, a Saratoga, Nova York. En la seva extensa recerca descriu clarament dos tipus de lesions en la tuberculosi pulmonar: les proliferatives, petites, encapsulades, controlades, on predominen les cèl·lules epitelioides (o sigui macròfags activats) i limfòcits, i les exsudatives, on predominen els neutròfils, molt més grans i que tendien a necrosar-se massivament i fer líquüefacció.

Haig de reconèixer que m'inquieta una mica no haver pogut trobar encara cap foto del Dr. Medlar a Google. No defalleixo però, i en busco periòdicament. Però es tracta d'un fet únic. És l'únic científic que no puc relacionar amb cap imatge. En treballar en una institució tan petita fa pensar que la seva feina devia passar força desapercebuda. I de fet, ni tan sols recordo quina mena de cerca afortunada vaig fer a Google per arribar a trobar el llibreter de vell que finalment em va enviar el llibre.

L'estudi detallat de l'evolució d'aquelles lesions ens donaven un patró clar que ens permetia «redescobrir» clarament quin era el factor que generava el creixement desmesurat de les lesions. Dic redescobrir perquè el treball del Dr. Medlar ho deixava ben clar: els neutròfils són clau per a la inducció de la tuberculosi, i vam poder mesurar-ne l'evolució en el model del ratolí, com fan créixer la lesió, com es generen noves lesions perifèriques i com, finalment, fan coalescència per formar una gran lesió que acaba líquüefactant, que és el que origina la cavitació típica de la tuberculosi. De fet, el clàssic de Laennec *De l'auscultation médiate ou traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur*, en la làmina dedicada a la tuberculosi ja descriu clarament la formació irregular de les lesions cavitàries, que posa de manifest aquesta coalescència de diferents lesions, lluny de la típica lesió cavitària rodona que va creixent com un globus, com sempre l'havíem imaginat. En aquesta tasca, la feina feta pel grup «Mosimbio» de

la UPC dirigit pel Dr. Dani López i especialment la Dra. Clara Prats, va significar també una gran empena a la teoria. Els físics van veure en aquella evolució una similitud amb la formació de les bombolles de sabó, i van generar un model continu que descriu exactament l'evolució que vam observar en el model del ratolí.

Així doncs, hi ha un moment en què la lentitud proverbial del bacil de la tuberculosi es trenca en trobar la col·laboració de la resposta de l'hoste i en enviar un senyal equívoc que atrau els neutròfils per fer-hi front. Aquestes cèl·lules, lluny de causar la mort del bacil, generen les *neutrophilic extracellular traps* per desplegar tot el seu potencial destructiu, i construeixen una magnífica plataforma per afavorir el creixement extracel·lular del bacil, la qual cosa genera encara més inflamació i atrau encara més neutròfils. D'aquesta manera, la lesió s'engrandeix ràpidament i s'evita el procés d'encapsulació.

Aquella era una evidència transcendental, i per això ens vam decidir per tractar els animals amb ibuprofè: aturàvem la inflamació i aturàvem la progressió de la tuberculosi. Encara ara hi ha científics que em demanen com se'n va ocórrer. Si llegiu el treball, us en fareu una idea del què va significar. Aquell fet que ens va donar un ressò extraordinari i fou l'impuls definitiu d'un nou tipus de teràpia: la «*host-directed therapy*», és a dir, teràpies destinades no tant a la destrucció del bacil a qualsevol preu, sinó a la de moderar la resposta de l'hoste.

Aquell fet quadrava amb el concepte de «tolerància» que havíem observat en les soques de ratolins convencionals, que permetien grans quantitats de bacils als seus teixits, però que en generar una resposta «reposada» a base d'anar infiltrant les lesions amb macròfags, els ratolins aconseguien una mena d'equilibri que els permetia sobreviure. Un concepte, el de la tolerància, enunciat

pel Professor Arturo Casadevall, fa quinze anys, i que ja em va cridar molt l'atenció, perquè el que venia a dir era que en la majoria dels casos, la tuberculosi es devia a un excés de resposta inflamatòria. Una teoria que malgrat ésser publicada en revistes de gran factor impacte, com la *Nature*, no va tenir cap mena d'influència en els científics que es dedicaven a la tuberculosi. De nou el dogma de la *Teoria Unitària*: la tuberculosi en l'adult s'explicava a través de la inducció d'una certa immunodepressió local que permetia la reactivació del bacil adormit de feia molts anys. Allò no tenia res a veure amb el que deia el Dr. Casadevall. Amb el descobriment del paper clau dels neutròfils, finalment, tot quadrava.

I amb el concepte de tolerància va sorgir la idea d'induir-la utilitzant el mètode clàssic de l'administració continua de dosis baixes de micobacteris per via oral. I d'aquí la utilització d'un bacil present en un aliment, l'aigua potable, per poder entrar al mercat ràpidament i de forma econòmica com a suplement alimentari. De nou, una nova aventura de transferència tecnològica: el desenvolupament del *Mycobacterium manresensis* inactivat. L'origen de Manremyc.

És veritat que la Unitat de Tuberculosi Experimental de l'Institut Germans Trias i Pujol va iniciar la seva singladura amb la increïble circumstància que va fer possible la construcció de l'estabulari d'alta seguretat. La determinació insòlita de l'aleshores gerent de l'Hospital, el Dr. Navas, conjuntament amb el cap de Servei de Microbiologia, el Dr. Ausina, va fer que el 1997 es construís una instal·lació singular a l'àmbit europeu. Només feia quatre anys que l'OMS havia declarat per primera vegada en la història l'Emergència Mundial contra la tuberculosi. És a dir, la certificació d'un fracàs rotund. Quan jo estudiava medicina (no fa pas tant...), la tuberculosi pràcticament es referenciava en la categoria de malalties com la verola o la pò-

lio, és a dir, de les malalties extingides o a punt d'extingir. Res més lluny de la realitat. En termes anglòfons, la tuberculosi és «l'elefant a la sala d'estar». Aquell element proper, tan immens, però que tothom obvia.

Moltes vegades se m'ha preguntat com és possible que em dediqués a aquest repte. La pregunta pertinent seria com pot ser que m'hagi pogut dedicar durant vint anys a una malaltia que tothom menysprea. Un elefant enorme que malgrat ocupar un espai important de la nostra sala d'estar, on pren cafè o infusions amb pastes amb nosaltres, ningú li dirigeix la paraula? El dèficit d'inversió en recerca és extraordinari arreu del món. A més a més, a l'Estat Espanyol s'hi afegeix el menyspreu ancestral per la recerca. Com es pot bastir una carrera científica en aquest camp? Doncs perquè malgrat tot, el planeta Terra té suficient massa crítica com per detectar i lluitar contra aquest gran repte.

Em refereixo a persones com el Professor Patrick Brennan qui va engegar l'estudi de les micobacteriosis a la Colorado State University, als anys 80, que va encoratjar al Professor Ian Orme l'any 1986 a iniciar els estudis experimentals en micobacteriosi. O els Professors Larry Schlesinger i Juraj Ivanyi, que han tingut la immensa amabilitat d'acompanyar-me avui. Ells van mantenir la flama en un context mundial en què se suposava que amb la nova teràpia de «curta duració», que requeria tan sols sis mesos de tractament, la tuberculosi s'eradicaria a l'any 2000.

La flama també es mantenia a Catalunya. L'interès per la recerca en tuberculosi es mantenia gràcies a la transmissió de coneixements del Dr. Pere de March, deixeble del Dr. Lluís Sayé, flama vivent que es va anar transmetent al camp de la microbiologia, amb els doctors Vicenç Ausina, Marina Luquín, Pere Coll, Julià Gonzalez o Fernando Alcaide; entre els pneumòlegs, com els

Drs. Joan Ruiz Manzano i Rafael Vidal; metges de presons, com el Dr. Marco; pediatres com la Dra. Neus Altet i epidemiòlegs com el Dr. Joan Caylà, qui va dirigir i instigar el pla contra la tuberculosi des de l'Agència de Salut Pública de Barcelona l'any 1986 i que va ser el gran galvanitzador de les trobades multidisciplinàries que es van consolidar amb creació de la Unitat d'Investigació en Tuberculosi de Barcelona, l'any 1992.

Dos anys més tard, tal i com explico al treball, amb la targeta de presentació del Dr. Albert Pahissa: «El Pere-Joan és un burro de càrrega», vaig caure en mans del Dr. Vicenç Ausina, al Servei de Microbiologia de l'Hospital Germans Trias i Pujol, que em va afegir una altra qualitat: «Pere Txoan, ets un dispers mental». I com podreu llegir, dins d'aquesta dispersió he anat avançant fins arribar al convenciment que la recerca és precisament això: passejar dins d'un magma d'incertesa, a les palpentes, associant idees inconnexes fins arribar a «resultats sorprenents, que un expert en la matèria no pot deduir». I aquí menciono l'essència del que ha de ser una patent, en paraules del Dr. Rafael Pi, un gran expert en la matèria.

Sense la contínua tasca de transferència tecnològica, la Unitat no hagués pogut sobreviure. En un país amb pocs recursos com el nostre, és impossible bastir una carrer professional basada al 100% en la recerca bàsica. Molt pocs ho poden fer, aquí i arreu. Potser es pot fer momentàniament si s'aconsegueix un bon projecte internacional. Però això no dura sempre. Cal una «crossa», ja sigui un càrrec permanent públic en el sistema assistencial o en l'universitari, on sembla que el temps que es dedica a la recerca és furtat, o que el dia consta de 40 hores... L'altra opció és col·laborar en la transferència tecnològica. Aquest ha estat el nostre cas. Ara bé, lluny de la seguretat d'un càrrec permanent, la transferència tecnològica és una activitat que requereix una gran flexibilitat i un diàleg continu amb el món empresarial. La

gran pregunta sempre és: com aconseguir que un nou concepte tingui valor i, per tant, pugui arribar al mercat en forma de producte? En aquest terreny he tingut el privilegi de descobrir gent com el Sr. Pepe Martínez. Un apassionat de la transferència gràcies a la seva experiència treballant als Estats Units. En aquest terreny la incertesa defuig el terreny virtual i eteri de les idees per immersir-se en el purament material. I aquí ha estat fonamental poder formar part d'un equip com el que van ser capaçs de generar el Jaume Amat i la Isabel Amat. Cal algú que sàpiga fer del pont, que sàpiga parlar i entengui els dos llenguatges, l'acadèmic i l'empresarial. I això és molt difícil. Perquè algú ha d'assumir el risc econòmic. Si trobar diners per a fer experiments és difícil, imagineu-vos quan la magnitud assoleix diversos zeros a la dreta. Quan el que assumeix el risc no pot ser l'Estat del Benestar, sinó una persona física, amb les seves obligacions administratives i penals.

I en Pepe Martínez era una d'aquestes persones que, amb la Martita, la seva dona, van assumir aquest risc personal ara fa 18 anys. Hi van arriscar bona part del seu patrimoni, una aposta de la qual encara no han rebut cap retorn. I després en Tedy Garcia, que també hi va apostar, amb el seu pare inicialment, i posteriorment en solitari. Com l'Ignasi Biosca, de Reig Jofré, o com els petits inversors que han posat els seus estalvis a Manremyc. Són persones discretes, que s'arrisquen per la tecnologia del nostre país i que gràcies al seu esforç han contribuït decisivament en l'avenç del coneixement. Mai no podré estar suficientment agraït pel seu suport. Serveixi doncs aquest acte també per reconèixer la seva contribució.

Als científics ens fa molt de pànic sortir del fangar de la frontera del coneixement per anar a defensar un projecte en particular. Defensar vol dir dur a terme tots els assajos que l'administració requereix per poder portar amb seguretat un producte al mer-

cat. Però permeteu-me que em repeteixi i de nou posi de manifest la immensitat del nostre desconeixement. El pànic que ens suscitava que malgrat la conformitat de les proves toxicològiques realitzades, la inoculació de la RUTI pogués causar una reacció adversa als voluntaris sans que van participar a la fase I, ens va portar a considerar el fenomen de la tolerància. I a partir d'aquí va sorgir un nou projecte, el del *Mycobacterium manresensis* inactivat.

Una vegada, visitant la Fundació Bill i Melinda Gates, una periodista va preguntar sobre les motivacions de la seva feina a una investigadora. I ella va contestar, «cada dia que vinc aquí sé que cada 15 segons es mor una persona de tuberculosi». Em va sorprendre molt, però és veritat. No he transmès mai aquest *mantra* al meu equip. No cal generar una tensió insuportable. Però tampoc cal la resposta que vaig veure en un congrés. El conferenciant va pujar a l'estrada i va començar a picar de mans lentament, durant aproximadament un minut. El públic, sorprès, l'escoltava educadament. Llavors el conferenciant, mentre continuava picant de mans va dir, «cada vegada que pico de mans es mor una persona de tuberculosi», i llavors d'entre el públic es va sentir una veu: «doncs deixa de picar!».

És l'elefant que no nota ningú però beu te i menja pastes a la nostra sala d'estar. Com que és educat i no remena gaire la trompa, i no diu «hola, hola, sóc un elefant, feu-me cas», doncs això, ningú li'n fa. Amb la tuberculosi ens trobem amb un repte descomunal, però tots ens n'amaguem perquè pensem que només afecta als pàries, als pobres, a la gent de mala vida, i nosaltres no som res de tot això. Però tot plegat és una gran mentida. El *Mycobacterium tuberculosis* es transmet per l'aire, no cal cap factor de risc per infectar-nos, de fet un terç de la població mundial n'està infectada, i només s'identifica l'origen de la infecció en un 20% dels casos.

I vull acabar, no pararia de xerrar sobre la tuberculosi, però tampoc us vull fer entrar en una experiència tântrica. Per això voldria cloure aquesta presentació encara amb més agraïments. Especialment a la Dra. Cris Vilaplana, que es va arriscar a fer la tesi amb nosaltres i ha esdevingut la meua mà dreta els darrers 10 anys a la Unitat, i a en Jorge Díaz, que ha tingut cura de l'estabulari pràcticament des de l'inici així com a tots els estudiants i tècnics de la UTE, a tot el personal d'Archivel Farma i de Manremyc. També vull fer extensiu el meu agraïment a tot el personal de l'Institut i de l'Hospital Germans Trias i Pujol, en primer lloc al Departament de Microbiologia, òbviament, però voldria anomenar especialment l'ajut de Patologia. El vistiplau entusiasta del Dr. Evelio Ariza ha fet que sempre tinguéssim un patòleg de capçalera. Inicialment, el Dr. Roger Llatjós, amic d'infantesa, i posteriorment el Dr. Gustavo Tàpia, que fou alumne meu de la Unitat Docent de Can Ruti. També voldria agrair la col·laboració del Servei de Radiologia, amb l'entusiasta Dr. Becchini, en Ricard Pérez, la Montse Tenesa; el de Pneumologia, especialment al Dr. Joan Ruiz Manzano; el de Farmacologia, amb el Dr. Joan Costa i la Dra. Eva Montané i el de Pediatria, amb el Dr. Carlos Rodrigo i la Dra. María Méndez, conjuntament amb els serveis de Pediatria de la Vall d'Hebron i de Sant Joan de Déu, amb l'entusiasme del Dr. Ton Noguera. I a tota la gent de la UPC que ha col·laborat, especialment la Dra. Clara Prats. Sense tots vosaltres aquesta aventura no hauria estat possible.

Igualment voldria recordar especialment a tota la família del TBVI (Tuberculosis Vaccine Initiative) per tots els moments i les idees compartides durant aquests últims 12 anys, especialment al poble alpí de Les Diablerets i al seu bar MTB. Iniciatives com aquesta han estat crucials en la lluita contra la tuberculosi.

Per acabar, vull agrair el meu cor, l'ARC, que, dirigit per l'Emilio de la Linde, no han dubtat ni un segon a acompanyar-me en aquest acte. Des de que vaig iniciar la residència que en formo part. La recerca de l'harmonia, del quart de to, de la sensibilitat musical en definitiva, han estat la meva arma secreta. Els assajos de dimarts al vespre han significat molt per bastir la meva pau interior i han estat font d'inspiració de no poques idees i experiments. Us ho agraeixo molt.

Moltes gràcies.





1. PRÒLEG

M'educó «salvatgement» en l'amable atmosfera de l'arcàdia manresana, l'ambient casolà de culte als llibres potenciat per la meva mare, la Conxita, i la música incessant que sorgia del Conservatori de Música, el piano de la meva germana Assum i la pianista de can Torra. Els meus primers mestres microbiòlegs foren el Dr. Josep Trapé i el Dr. Ernest Boquet. Ells estructuraren el cuc sorgit de la lectura d'un llibre que vaig trobar a la Biblioteca Popular de Manresa, *El microscopi* de Salvador Maluquer i Nicolau. Gràcies a ells vaig poder muntar un laboratori de microbiologia a casa i iniciar-me en el món de la recerca estudiant la flora bacteriana del riu Cardener. I d'aquí sorgiren els primers triomfs: un accèssit al Premi de la Caixa de Manresa i el Premi d'Estudiants de l'IEC. Al paradís manresà fou alimentat per les professores i professors de biologia del Lluís de Peguera, la Cati Sellarés (que ens fou arrabassada en el terrible accident de Sant Joan del 84), la Vilaplana, en Barrachina, i l'esperit crític dels professors de català, en Nasi Puig i en Quico Pons. Un paradís només traumatitzat per els enrevessats problemes matemàtics del Dr. Llor, que encara ara em provoquen malsons.

La felicitat es va veure estroncada amb l'entrada a la UAB, on una fatídica línia va frustrar, momentàniament, la meva «carreera» acadèmica. Em vaig veure rebutjat per primer cop a la vida en no poder entrar a Medicina pel *numerus clausus*. Només em precedia sota la línia el Marc Armangué, un il·lustre manresà, actualment un especialista molt reconegut en Medicina Estèti-

ca a Londres. La rauxa ens va fer secundar una vaga de fam al centre de càlcul del rectorat. Una vaga de fam que va durar ben poc, quan a mitja nit un dels «vaguistes» va treure del sarró un entrepà de barra de quilo farcit de tonyina («...la meva mare, ja se sap...», es va defensar el molt cretí).

L'endemà era l'últim dia per poder matricular-se a qualsevol altra carrera, i tots vam deixar la vaga per inscriure'ns, a corre cuita, a la segona opció. El líder de la vaga ens va alliçonar: «*una retirada a tiempo es una victoria*». La vida té aquestes renúncies, l'important és seguir endavant. I fou una sort. Vaig ser feliç fent primer de Biologia, em vaig reconciliar amb la física i les matemàtiques (encara en conservo els apunts). Gràcies al Dr. Nart vaig aconseguir entendre per què servien les equacions diferencials! També vaig descobrir el model dels conills i les guineus. El model presa-depredador, el mític Lotka-Volterra, que encara ara veig aplicable a tot arreu.

Les lleis van canviar. Tot canvia. I vaig tenir una segona oportunitat, una segona selectivitat gràcies a la qual vaig entrar a Medicina, en què el pànic que tenia *a priori* per estudiar anatomia (veia impossible retenir tan coneixement) es va convertir en fascinació gràcies al Professor Domènec. El nostre gran heroï! Encara recordo les seves paraules de comiat a Segon citant les taronges d'or del Jardí de les Hespèrides.

Llavors vaig anar a parar a la Unitat Docent de la Vall d'Hebron. Jo volia anar al Mar, amb els infecciosos, però no hi anava cap amic meu. El que va fer sort i hi va anar fou en Joan Baptista Soriano, que també tenia el cuc de la recerca, i es va convertir en investigador a Quart de Carrera, gràcies a un programa especial que només feien al Mar. He de reconèixer que l'he envejat molt per això. En Joan Baptista per a mi sempre ha estat l'exemple d'una persona decidida. Però potser perquè era perico no em va

tibar prou i em vaig convertir en fundador del «Consulat Manresa» a l'avinguda del Jordà amb en Josep Torres, en Jordi Serra i en Lluís Cecchini. El Consulat es va convertir en una mena de comuna amb un seguit de membres associats: l'enèrgic barceloní Emili Iraculis, l'entranyable figuerenc Xavi Jiménez i el melancòlic ganxó Ernest Palomeres. I per què no recordar la confiança que ens va fer la llogatera, la senyora Virginia, malalta complexa que patia una Epoc enfisematosa asmàtica i el mite sempre present del seu fill Carporzorzo, sergent de la Guàrdia Civil, o el porter del bloc de pisos, en Toni, tuberculós, que va morir d'una hemoptisi massiva.

Un pis petit, inhòspit, enxubat. L'arcàdia manresana finia. El trasllat a la vida barcelonina fou un trasbals. Començava el brogit mundà. La coneixença de personatges extraordinàriament enèrgics com el Dr. Albert Pahissa. Amb aquells ulls desorbitats i aquell cap pelat apunt d'esclatar ens va deixar ben clar quins eren els símptomes del pacient a punt de xocar-se. La meua inquietud es va immersir en el món de la medicina, a Quart vaig entrar com a estudiant intern de guàrdia a l'Hospital Delfos, portat amb mà de ferro pel Dr. Dropking. Allà vaig conèixer la medicina de batalla, i vaig poder veure unes quantes malformacions de les toracotomies terapèutiques que es practicaven als pacients tuberculosos. Em semblava molt exòtica la tuberculosi llavors. A l'any 1990 es considerava vençuda, com la verola. Allà també vaig patir el meu primer quasi-desmai fent d'ajudant en un reemplaçament de cap de fèmur amb el Dr. Oller.

El cuc de la recerca va ressorgir de la mà del Dr. Albert Pahissa. Calia un ajudant per al Dr. Joan Gavalrà, que tornava de Rochester per iniciar el seu model d'endocarditis experimental en el conill, i no vaig dubtar a integrar-m'hi. De seguida em vaig adonar que m'unia a un equip de «perdedors». La convicció del Dr. Pahissa va portar-lo a fundar la Unitat d'Infeccioses

en una batalla campal contra el Departament que en primera instància va perdre ja que li van negar poder tenir llits, però no va trigar a triomfar. Jo vaig formar part d'aquell magnífic equip durant tres anys, treballant braç a braç amb el Joan Gavalrà. Un equip de «bojos» pioners que em va marcar definitivament per la seva convicció, la seva confiança, la seva mentalitat guanyadora malgrat les grans dificultats, i que va atenuar el meu nou fracàs: el paper poc reeixit al meu primer examen del MIR. Part de la culpa la va tenir la lectura de *La Muntanya Màgica* de Thomas Mann. Un llibre intens i gruixut que figurava que havia de servir-me d'esbarjo entre les hores d'estudi. És clar que vaig dedicar-hi massa temps...

Al segon examen tampoc vaig treure prou nota per continuar a l'equip del Dr. Pahissa, però l'Albert em va posar en mans del no menys enèrgic Dr. Vicenç Ausina, del Servei de Microbiologia de l'Hospital Germans Trias i Pujol. «Vicenç, en Pere-Joan és un burro de càrrega». Aquesta va ser la meua targeta de presentació per iniciar la meua etapa MIR.

En Vicenç, amb qui em vaig acabar de formar, a la targeta va afegir «El Pere Txoan, és un dispers mental». I em va donar un gran consell: «El que no pugues demostrar amb un paper i un llapis no serveix per a res». Ell em va enviar a la Colorado State University on vaig estar a les ordres d'un entranyable i rebel anglès: el Professor Ian Orme. Una altra personalitat enèrgica que, amb la Dra. Andrea Cooper, em va ensenyar com funcionava el model experimental de tuberculosi en ratolí.

Llavors tan sols feia un any (el 1993) que la OMS havia declarat que la Tuberculosi (TB) estava en situació d'emergència mundial com a conseqüència de l'epidèmia declarada a Nova York. De sobte, calien experts en tuberculosi experimental. L'activitat en recerca bàsica s'havia aturat cap als anys 80 en

considerar-se que amb la nova teràpia combinada ambulatoria «curta», de 6 mesos de duració, la malaltia restaria eradicada l'any 2000.

Els únics investigadors en l'estudi dels micobacteris havien quedat relegats a l'estudi de la Lepra, que encara es considerava un repte. De tots ells n'excel·lia el Prof. Patrick Brennan, un bioquímic irlandès amic de la poesia i l'art que va aconseguir formar un grup per a l'estudi dels micobacteris el 1980 a la Colorado State University, a Fort Collins. Ell fou qui va fixar sis anys després el Prof. Ian Orme que treballava sota les ordres dels mítics professors Robert North, George Mackaness i Frank Collins, al Trudeau Institute de Saranac Lake, Nova York, des del 1982. L'Ian va introduir l'estudi de la immunologia en els micobacteris muntant el laboratori d'experimentació animal en micobacteriosis i fundant el MRL (Mycobacterial Research Laboratories).

L'Ian fou dels pocs que llavors eren apunt per reprendre la recerca en TB, en ser un dels únics experts mundials en el model en ratolí, un model que estava vivint la revolució dels transgènics i de la immunologia cel·lular, precisament el que havia de donar l'impuls definitiu per derrotar la TB. Amb la Dra. Andrea Cooper, llavors post-doc seva, acabaven de fer els experiments amb el ratolí deficitari en interferó gamma (IFN-g KO) que van permetre demostrar la importància que tenia aquesta citocina en el control de la infecció per *Mycobacterium tuberculosis*.

La meva estada a Fort Collins fou un impuls definitiu al que seria el primordi de la meva tesi. La generositat de l'Ian no va tenir límits i quan li vaig dir que m'enduia tota la informació possible per poder construir una rèplica del seu laboratori a l'Hospital Germans Trias i Pujol. La condició que hi va posar va ser que el convidés a la inauguració.

I dit i fet. Així fou, un any més tard, gràcies al gerent d'aleshores, el no menys energètic Prof. José Jerónimo Navas i la convicció del Vicenç, l'estiu del 97 convidava l'Ian a veure el flamant nou laboratori (a mig fer). El que seria l'origen de la Unitat de Tuberculosi Experimental.



❖ 2. *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*, ELOGI DE LA LENTITUD

El *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) és un bacil que té la capacitat de transmetre's a través dels aerosols generats pels malalts tuberculosos. Aquest fet està lligat a les característiques de la seva paret cel·lular, extraordinàriament gruixuda i hidròfoba. L'altra capacitat, sorprenent des del punt de vista intuïtiu i evolutiu, és que és extraordinàriament lent. En general, requereix fins a 24 hores per duplicar-se, i això és remarcable perquè els bacteris patògens habitualment ho fan en 20 minuts. La tercera característica és la capacitat d'evitar els mecanismes bactericides innats del macròfag alveolar, a l'interior del qual es multiplica.

En créixer intracel·lularment eludeix un dels mecanismes bàsics de protecció contra les malalties infeccioses: els anticossos. Això fa que per contenir la infecció, l'hostatger ha de recórrer a la immunitat cel·lular, és a dir, ha «d'esperar» que els bacils arribin als ganglis limfàtics perifèrics per ser reconeguts i provocar la proliferació de limfòcits T, especialment els tipus CD4 Th1 capaços de produir interferó gamma (IFN-g). Aquests limfòcits s'han de traslladar posteriorment al punt d'infecció per activar els macròfags alveolars infectats amb l'IFN-g. D'aquesta manera poden destruir pràcticament tots els bacils, llevat dels que tenen una activitat metabòlica mínima, el que anomenem bacils adormits.

La capacitat d'adoptar un estat «adormit» és un mecanisme universal en els bacteris. És un mecanisme de defensa davant les agressions del medi ambient. Però aquesta característica de «veure-les a venir» combinada amb la lentitud reproductiva en fan una combinació diabòlica, perquè l'hostatger li costa de «fer net». Així, la infecció per *Mtb* té la característica de romandre al nostre cos durant un temps significativament més llarg que els altres bacteris. Podem fer un càlcul simple per dimensionar-lo en relació al temps de multiplicació. El temps de divisió del *Mtb* és de 24 hores (1.440 minuts) dividit pel temps de divisió de *Streptococcus pyogenes* (20 minuts) fan un ràtio de 72. Si considerem que una amigdalitis es pot eliminar després de dues setmanes de tractament antibiòtic, en el cas del *Mtb* en serien 144, o sigui més de dos anys! Si a més a més, els anticossos no protegeixen i hem de confiar que els limfòcits Th1 trobin els punts infecciosos, podem escatir la dificultat de controlar un focus infecció provocat per *Mtb*.

Aquest és el fenomen que entenem per latència: el *Mtb* causa una infecció latent. Un procés, d'altra banda indolor i totalment asimptomàtic, que a més a més no té repercussions dins la salut pública, donat que les persones amb infecció latent no poden infectar a ningú. De fet s'estima que un terç de la humanitat té una infecció latent per *Mtb*, per això quan s'explica la tuberculosi dibuixant un iceberg, ja que només som capaços de percebre la malaltia tuberculosa, el que anomenem pròpiament «tuberculosi» (TB).





3. EL DOGMA DE LA HISTÒRIA NATURAL «ESTÀTICA» DE LA TB. ORIGEN DE LA TEORIA UNITÀRIA

La pregunta que sorgeix immediatament és com i per què la infecció latent es transforma en malaltia. La teoria «oficial», la que té més èxit, és la *Unitary Theory*, publicada precisament quan vaig néixer, l'any 1967, per William W. Stead, de la Marquette University School of Medicine (Milwaukee, Wisconsin, EUA) (1). Aquesta teoria que es planteja a partir de l'experiència adquirida amb les campanyes massives d'inspecció radiològica que es van realitzar a partir de la Segona Guerra Mundial a Europa i els Estats Units d'Amèrica. Per això es van utilitzar unitats de radiologia mòbils, que es situaven en punts estratègics com davant dels cinemes, teatres o camps de futbol, convidant a tothom a fer-se una radiografia de tòrax; operacions que es complementaven amb el cribratge a les escoles.

Aquelles observacions van portar a la hipòtesi que en l'edat pediàtrica la infecció es desenvolupava als lòbuls inferiors i als nòduls limfàtics. També hi podia haver una disseminació sistèmica, que portava a les formes extrapulmonars, típicament a les metàfisis dels ossos, o als ganglis cervicals. Un cop es generava la resposta immune, aquesta disseminació s'aturava, però en restaven unes lesions que podien romandre durant dècades mantenint el bacil en forma adormida, especialment als lòbuls pulmonars superiors. La reactivació d'aquests bacils, a causa d'alguna mena d'immunodepressió, eren els que generaven la típica TB dels adults, caracteritzada per una infiltració i/o

cavitació a nivell pulmonar superior. De fet, en molts adults s'observaven lesions calcificades antigues a nivell dels lòbuls inferiors i dels nòduls limfàtics (l'anomenat Complex de Ghon), fruit del control de la infecció per *Mtb* que havien patit a la infantesa (figura 3).

Aquella interpretació, anomenada *Unitary Theory* es basava en dos principis:

- 1.- Un cop infectat hom resta sempre infectat («once infected always infected»).
- 2.- La resposta immune generada evita la reinfecció.

Avui sabem que aquests principis son erronis. Els bacils es poden eliminar definitivament, i la resposta immune no evita la reinfecció. De fet, molts autors de principis del segle XX, com Francis Marion Pottenger (University of Southern California, USA) o Georges Canetti (Institut Pasteur, París)(2) ja explicaven que la TB tenia més possibilitats de desenvolupar-se com més reinfeccions es patien, i encara més si aquestes es concentraven al pulmó superior (3). Per això en una zona amb alta incidència, la probabilitat de generar una TB és molt més alta (4).

Per explicar el desenvolupament de la malaltia als pulmons superiors a la primera meitat del segle XX van sorgir dues teories. Ambdues partien de la base que als lòbuls superiors hi ha una menor mobilitat del parènquima (5). Això és degut al fet que el moviment es genera amb la contracció del diafragma, a la base del pulmó i que és des de l'àpex pulmonar d'on «penja». Per això als lòbuls superiors hi ha molt menys moviment, hi ha menor ventilació i hi ha una retenció d'aire, que fa que els espais alveolars tinguin una tensió més important, impeding una

bona circulació sanguínia. Aquest fet es tradueix en un menor intercanvi gasós i en una acumulació d'oxigen (figura 4).

Així doncs, per un cantó se sostenia que la mala circulació sanguínia es traduïa en un mal drenatge limfàtic. Per això als pacients amb TB se'ls recomanava llargues estades enllitats per tal de millorar aquest drenatge i eliminar els bacils (6). Per un altre es considerava que l'alta concentració d'oxigen afavoria el creixement del *Mtb* (7).

En el cas dels pacients immunodeprimits o en nens no cal aquest avantatge i, per tant, la malaltia es pot desenvolupar en qualsevol lòbul pulmonar (3).



❖ 4. PER QUÈ NO PODEM CONTROLAR LA TUBERCULOSI?: LA MANCA D'EINES EN TOTS ELS ÀMBITS

La figura 5 ens dona una dimensió històrica de la importància de la TB en relació a altres malalties infeccioses. En els últims 200 anys han mort 2.000 milions de persones a causa de la TB. Si bé és veritat que hi ha hagut una disminució de la mortalitat, la disminució del nombre absolut de casos sembla no haver minvat en els últims 15 anys (8).

En tots els àmbits trobem dèficits per aquesta manca de control. En primer lloc, en el diagnòstic (figura 6). Es considera que un terç dels casos no s'arriben a diagnosticar mai. Aquest aspecte adquireix un especial dramatisme a l'Àfrica, on per terme mitjà el percentatge arriba al 50%. Això és degut al fet que la TB és difícil de diagnosticar. L'OMS considera que davant una tos de més de 15 dies d'evolució es pot sospitar la malaltia. Les tècniques de confirmació del diagnòstic requereixen la identificació del bacil a l'espul mitjançant la tinció de Ziehl Nielsen. Aquesta tècnica té una sensibilitat baixa i per això cal complementar-la amb el cultiu de l'espul, en cas de disposar d'un laboratori de seguretat biològica per processar les mostres. Hi ha molts països que no en poden assumir el cost. L'ús de metodologies com el Gen Expert, que utilitza tècniques de biologia molecular en un sistema tancat que no requereix la manipulació de la mostra, han suposat una millora però és un sistema molt car que actualment només es assequible perquè institucions com la Fundació Bill i Melinda Gates el subvencionen.

Del tractament ja n'hem parlat abans. La teràpia amb 3 o 4 fàrmacs de 6 mesos de duració havia d'eradicar el problema. Però van anar sorgint altres problemes, com ara que la biodisponibilitat pot experimentar grans variacions; que el tractament no s'acabés correctament; o que no s'administrassin els fàrmacs conjuntament tot afavorint el fenomen de mutació espontània en el bacil i la generació de soques multi resistents. Precisament aquest és un dels aspectes que l'OMS va voler afrontar amb més determinació després de declarar l'emergència mundial el 1993. A partir de l'experiència dels EUA, es va potenciar la DOT (*Directed Observed Therapy*), o sigui el tractament directament supervisat.

Quant a la prevenció, des del 1924 es disposa del Bacil de Calmette Guérin, la BCG. Una soca de bacteri obtingut a partir de *Mycobacterium bovis* atenuat després de realitzar múltiples subcultius en un medi artificial. Es tracta de la vacuna més utilitzada. Es calcula que se n'han administrat uns 2.000 milions de dosis. Però els diferents estudis indiquen que presenta una gran variabilitat pel que fa a l'eficàcia (entre el 0 i el 80%). Ara bé, sí que hi ha consens en la capacitat per evitar la TB ràpidament progressiva, ja sigui en la forma miliar o en la meníngia, que pot causar la mort als infants. Per això en països amb alta incidència (de TB) s'administra als nounats, mentre que es desaconsella quan la prevalença de la infecció als 6 anys és inferior al 2% (9).





5. LA LLUITA CONTRA LA TB A CATALUNYA

La figura nº 7 mostra un parell de figures sobre la mortalitat causada per la TB a Catalunya a principis del segle XX, quan significava la primera causa de mort entre els joves. No és d'estranyar doncs que també a casa nostra es fessin propostes per millorar-ne el control (figura 8)(10).

El Dr. Jaume Ferran, un dels pares de la bacteriologia, fou el primer que hi va esmerçar esforços. Fundador del Laboratori Municipal de Barcelona el 1886, fou al final de la seva carrera científica, a l'Institut Ferran, on va generar la hipòtesi del cicle evolutiu polimòrfic del *Mtb*, i va dissenyar una vacuna contra la «forma alfa» del bacil, que va tenir una certa disseminació. Un dels seus deixebles, el Dr. Joaquim Ravetllat, veterinari de Salt que fou investigador de l'Instituto Nacional de Higiene Alfonso XIII, influenciat per aquesta teoria, es va fixar en una altra forma, «la forma d'atac». Atesa aquesta forma va proposar l'obtenció d'un sèrum específic, obtingut en immunitzar cavalls, i que serviria per tractar els pacients, tot aconseguint una immunització passiva. Posteriorment, el Dr. Conrad Xalabarder, responsable de l'Obra Antituberculosa de "La Caixa", els Dispensaris Blancs, va seguir estudiant les formes filtrables del cicle proposat per Ferran, dins les quals s'hi inclouen els grànuls de Munch o les formes L, utilitzant el primer microscopi electrònic de l'Estat Espanyol (1950). Xalabarder també va contribuir a la teràpia antituberculosa en proposar el radical sulfat com a element clau per la destrucció del *Mtb*.

Fou el Dr. Ramon Pla qui va recollir la hipòtesi de Ravetllat i va tirar endavant l'Institut Ravetllat-Pla per poder escalar la producció d'aquest sèrum i portar-lo al mercat amb un gran èxit, sobretot a Amèrica Llatina.

Sens dubte però, qui fou el personatge més rellevant en la lluita contra la TB fou el Dr. Lluís Sayé. Ferm defensor de la vacuna BCG, en va rebre una soca de mans del mateix Dr. Calmette i va iniciar-ne la introducció a Catalunya. El laboratori Municipal de Barcelona fou un dels primers productors del món. Una producció que es va continuar portant a terme fins l'any 1994. Cal remarcar la tasca d'un dels responsables, el Dr. Pere Domingo qui, forçat a l'exili amb la Guerra Civil, fou l'encarregat del programa de TB a Cuba i va portar una innovació molt rellevant en administrar la BCG per via oral utilitzant un gelat, la Glacivacuna BCG. Amb aquesta formulació es van vacunar 500.000 infants durant els anys 50 del segle passat (11), un preparat que tornava al format amb què inicialment es va dissenyar la BCG, el format oral.

Voldria remarcar la figura del Dr. Pere de March (figura 9), a qui vaig poder conèixer personalment, deixeble del Dr. Sayé. El seu gran coneixement de l'epidemiologia de la TB va permetre aturar la vacunació de nounats amb BCG a Catalunya l'any 1974, donada la baixa taxa d'infecció en infants de 6 anys.

Dins la lluita contra la TB a Catalunya, cal destacar la tasca feta per part de l'Ajuntament de Barcelona quan el 1986 va decidir tirar endavant el Programa de Prevenció contra la Tuberculosi, liderat pel Dr. Joan Anton Caylà Buqueras fins l'any passat, que, en jubilar-se ha estat substituït per la Dra. Àngels Orcau. Atesa la importància de població potencialment vulnerable en barris deprimits i la dels joves usuaris de drogues injectades infectats per VIH, es va endegar un programa de vigilància activa.

Tal com es pot veure en les figures 10 i 11, gràcies a aquest programa es va poder en primer lloc, identificar el nombre de casos reals. A la figura 10 es pot percebre com des de l'any 1986 al 1992, en plenes Olimpíades, el nombre de casos identificats va passar de 27 a 67,67 per 100.000 habitants! Aquest increment era una combinació de la descoberta dels casos no quantificats més l'increment causat per l'epidèmia de sida. Gràcies a aquest programa, que implica la recerca dels contactes dels pacients, s'ha pogut aconseguir enfilar la davallada fins als 16 casos per 100.000 habitants (12). Una davallada que ha estat influïda pel tractament preventiu de les persones que viuen amb el VIH, i que s'ha vist frenada per l'increment de persones nouvingudes, tot i que en nombres absoluts, el pacients nascuts a l'Estat Espanyol són majoritaris.

El Dr. Caylà també fou l'impulsor de la Unitat d'Investigació en Tuberculosi de Barcelona, gràcies a la qual va poder reunir un grup multidisciplinar que inclou professionals de l'àmbit de la ciència bàsica, la microbiologia, la pneumologia, la medicina de família, l'epidemiologia i del treball social que ha permès estudiar amb més profunditat aquesta malaltia. Com a mostra d'aquests esforços, s'ha constatat novament que la TB és una malaltia que afecta molt més al sexe masculí, o que el tabaquisme és un dels factors de risc més importants, al que no se li para prou atenció (figura 11).

M'agradaria esmentar entre altres al Dr. Jose Alcaide Megías, que fou responsable del Pla de Control de la Tuberculosi a Catalunya fins al seu traspàs l'any 2006, que s'inclou dins del Pla de Salut de Catalunya el 1991 i a la Dra. Neus Altet, especialment interessada en la tuberculosi pediàtrica i una gran estudiosa de la malaltia.

Dins de la lluita contra la TB cal ressaltar l'enorme tasca realitzada al sistema penitenciari català. A partir del 1990 es va

dotar tots els centres amb un equip de radiologia bàsic, es va nomenar un metge responsable del programa (1991) i es va elaborar un protocol de prevenció i control (1994). En aquest sentit cal ressaltar la figura del Dr. Andrés Marco, sens dubte una figura cabdal.

Amb tot, hem d'agrair l'enorme interès de la comunitat sanitària catalana per aquesta malaltia que ha forçat que la classe política intervingués per prevenir-la, malgrat no es percebi una autèntica demanda social. Es tracta d'una malaltia extraordinàriament estigmatitzada i silenciada pels que la pateixen, en associar-se a marginalitat social (figura 11), si bé la gent no és conscient que per la seva capacitat de transmissió aèria pot afectar a tothom. La paradoxa és que, en l'àmbit professional, quan davant una afectació pulmonar es descobreix que es tracta de TB, es considera una bona notícia ja que el percentatge de curació és altíssim. Però l'estigma es impressionant. Com exemple el teniu a la figura 12: quan vaig plantejar públicament la simple hipòtesi que el monarca emèrit podia haver patit una TB em va causar alguna molèstia a mi i als meus superiors.



❧ 6. ORIGEN DE LA “HIPÒTESI DINÀMICA”. IMPORTÀNCIA DELS MACRÒFAGS ESCUMOSOS EN LA TB

Retornant a la meua singladura científica, el 1997 enfilo la fase final de la meua tesi *Resposta humoral en el model experimental de tuberculosi murina. Importància dels antígens glicolipídics de la paret cel·lular de M. tuberculosis*. El títol en sí ja ho explica pràcticament tot. Es tractava d'arrodonir la recerca que havia dut a terme durant molt de temps el grup de la Dra. Marina Luquin de la UAB per poder estudiar components situats al nivell perifèric de la paret cel·lular del bacil i que semblava que podrien ser útils per poder dissenyar un nou test de la malaltia basat en la detecció d'anticossos. Els resultats en el model del ratolí van ser discrets però els resultats «secundaris» que en van sorgir foren fonamentals per entendre millor la fisiopatologia de la infecció i per poder dissenyar posteriorment la vacuna RUTI.

Per un cantó el «descobriment» d'un nou tipus de cèl·lula implicat en la infecció. Amb el servei d'Anatomia Patològica, que des del principi em va brindar la seva col·laboració gràcies a l'entusiasme del Professor Aurelio Ariza, el cap de Servei, i l'ajut inicial del Dr. Roger Llatjós (amic de l'arcàdia manresana) i posteriorment del Dr. Gustavo Tàpia (que fou alumne meu a la Unitat Docent de can Ruti) ja havíem identificat feia temps que al granuloma hi havia macròfags escumosos, un fet habitual en lesions tuberculosos en pacients amb sida. Però en realitat, en el model de TB en ratolí no s'havien descrit mai. És

més, es confonien amb cèl·lules epitelioides, és a dir, macròfags activats.

Doncs bé, el dia abans que havia de portar a fer les còpies de la tesi, vaig tenir una petita crisi quan em vaig imaginar el tribunal preguntant-me «Quan sorgeixen aquests macròfags escumosos?» I llavors vaig repassar totes les làmines i em vaig adonar que els aquests macròfags apareixien a la fase crònica de la infecció i al voltant dels granulomes, i que a més a més alguns d'ells estaven infectats! Aquella descoberta era impressionant perquè a la fase aguda, els bacils s'observaven dins dels macròfags, al centre de les lesions; però a la fase crònica tendien a desaparèixer, malgrat que es podien trobar isolats en alguns dels macròfags escumosos que envoltaven la lesió. La deducció era clara: en envellir, els macròfags es transformaven en escumosos i eren drenats a la perifèria del granuloma, i algun d'ells transportaven bacils en estat adormit.

Aquella idea xocava frontalment amb un article que precisament acabava de publicar el Professor Ian Orme (figura 13) en què plantejava que els macròfags infectats ja hi eren presents des de l'inici i que posteriorment grups de limfòcits entraven dins del granuloma (13). Aquesta capacitat dels limfòcits d'entrar dins dels granulomes permetia controlar millor la infecció, donat que permetia una millor activació dels macròfags infectats, que en el cas de la infecció en conills porquins, un dels animals d'experimentació més utilitzats, en què els limfòcits romanien fora. Afortunadament, jo coneixia perfectament l'experiment en què es basava aquella hipòtesi, donat que l'havia fet la Dra. Beth Rhoades, llavors estudiant de doctorat del Professor Orme (14). Hi havia un error cabdal: la dosi infectiva que havien utilitzat era 10 vegades més alta que l'habitual, de manera que havien perdut el detall de les fases inicials de la infecció.

Òbviament, no em vaig atrevir de remarcar gaire aquell descobriment davant del tribunal de la tesi, ja que contravenia la persona que més dominava el tema al món. Ara bé, vaig ser a temps de modificar el dibuix que finalment seria a la tesi (figura 13).

Posteriorment vam estudiar molt millor aquelles cèl·lules (figura 14). Treballant les mostres per fer observacions amb microscòpia electrònica, amb l'ajut de la Dra. Isabel Ojanguren, vam poder caracteritzar millor aquelles cèl·lules precisament a partir dels talls de preparació semifins que es tenyien amb blau de toluïdina. Aquelles observacions foren la base de la tesi de la Dra. Neus Càceres (15). Posteriorment, un equip de Tolosa liderat pel Dr. Frederic Altare va trobar aquestes cèl·lules en el seu model de granuloma *ex vivo* fet a partir de sang humana sencera (16). Allò va cridar molt l'atenció del Dr. David Russell que també les va «descobrir» en mostres de pulmó humanes, de manera que ens va convidar a l'Altare i a mi a fer una revisió a la revista Nature (17), en el qual, val a dir-ho, no vaig poder incloure tot el coneixement que teníem sobre la dinàmica d'aquestes cèl·lules. A partir d'aleshores, 10 anys després, tothom va començar a veure macròfags escumosos a les lesions tuberculoses!!!!

La tesi també ens va servir per aprofundir en la naturalesa de la necrosi intragranulomatosa. En el model del ratolí no se n'observava de manera natural. La idea era que si podíem generar-la potser hi trobaríem més bacils extracel·lulars i la formació d'anticossos seria més considerable. Després de donar-hi moltes voltes, vaig decantar-me per la teoria de Shwartzman, recuperada pel Professor Graham Rook (de la University College de Londres), per provocar la necrosi als teixits, bo i instil·lant un extracte de LPS (lipopolisacàrid) de *Salmonella typhimurium* intranasalment. El Dr. Shwartzman deia que la inoculació cutània de LPS

provocava una reacció necròtica en un hostatger «preparat», és a dir, al qual se li havia inoculat endovenosament LPS. En aquell moment em va semblar que aquell fenomen podia explicar la Reacció de Koch. El Professor Robert Koch va descriure experimentalment en conills porquins prèviament infectats per *Mtb* que en inocular el cutàniament bacil es generava una reacció de necrosi local que evitava la seva disseminació sistèmica. Aquell fou l'origen del tractament de la TB amb la «tuberculina», és a dir, un extracte de *Mtb* que havia de generar una reacció per destruir els bacils de les lesions actives. Però aquella reacció se li va girar en contra. Com que la teràpia amb tuberculina no va tenir els efectes positius espectaculars que se li preveia, però també per altres motius polítics i econòmics que hem estudiat abastament (18,19), la teràpia va rebre moltes crítiques fins al punt que se li va atribuir, erròniament, la inducció de la TB miliar. Per això, amb el relançament del disseny de noves vacunes contra la TB a partir de l'any 2000 la «reacció de Koch» era un dels aspectes més importants a evitar en les noves vacunes.

Així doncs, vam poder generar la necrosi intragranulomatosa a partir del fenomen de Shwartzman (20), fet clau per al disseny de la vacuna RUTI.

En tot cas, el gran descobriment de la tesi va ser identificar la dinàmica dels macròfags escumosos, mitjançant la qual es drenaven els bacils fora dels granulomes drenant els bacils. Fou l'origen de la «hipòtesi dinàmica» de la infecció tuberculosa (21). Lluny del concepte «estàtic» d'un bacil que resta adormit i que reactiva a partir d'una lesió antiga a través d'un mecanisme immunodepressor que no havia descobert ningú, plantejava un escenari de reinfecció constant que permetia la supervivència del bacil dins del pulmó. Aquesta hipòtesi també permet explicar pràctiques empíriques en el control de la TB que d'altra manera no tindrien explicació.

En primer lloc permetia entendre per què funciona la quimioprofilaxi contra la infecció latent. A partir dels anys 50 del segle passat metges del Medical Research Council van començar a administrar isoniazida als nounats de mares amb TB. Aquells infants no tenien cap mena de futur i gràcies a aquest tractament evitaven la malaltia.

Aquella idea ha esdevingut una de les estratègies de la OMS per lluitar contra la malaltia en aquells països on es vol aconseguir un control de la malaltia. Per això quan hi ha un cas de malaltia es fa una recerca activa entre les persones que viuen al seu voltant i se'ls practica el test de la tuberculina, o d'intradermoreacció de Mantoux, per esbrinar si estan infectades. En el cas que així sigui se li ofereix un tractament de nou mesos amb isoniazida (22). Aquest fet és incongruent amb el dogma vigent ja que si considerem que el bacil pot romandre adormit durant anys dins d'una lesió antiga, atès que la isoniazida no és activa contra els bacils adormits, caldria administrar aquest tractament durant anys, a l'espera que efectivament el bacil es reactivi.

Però si tenim en compte la «hipòtesi dinàmica» sí que té sentit. La isoniazida s'administra per evitar que els bacils adormits generin una reinfecció. D'aquesta manera el drenatge dels macròfags escumosos amb els bacils adormits es mantindrà, la majoria de bacils seran expulsats pel sistema digestiu, mentre que els que tornin a formar part dels aerosols generats als bronquiols, que tornen al parènquima pulmonar per iniciar la infecció seran destruïts (23,24) which makes treatment-compliance extremely difficult. Current knowledge of latent bacilli and of the lesions with which they are associated suggests that these bacilli survive in granulomas with a central necrotic core and an outermost layer of foamy macrophages (FM (figura 16). Aquell concepte, que vaig voler representar de manera matemàtica

(figura 17) fou observat casualment pel Dr. Antonio Bru, un matemàtic de la Universitat Complutense de Madrid, que em va trucar i em va demanar de dissenyar un model matemàtic de la formació dels granulomes (25). Aquella nova línia de recerca em va permetre contactar amb la Dr. Clara Prats i amb l'equip que dirigia el Dr. Dani Lopez de la UPC, amb els quals sempre hem intentat entendre tots els nostres resultats des d'una òptica físicomatemàtica, mercès a la qual hem pogut treure un millor rendiment a la recerca experimental realitzada a la UTE.

Finalment també permetia entendre per què el diagnòstic de la malaltia en infants es fa mitjançant el rentat gàstric. En els nens i les nenes les lesions tuberculosos rarament generen cavitats. Per tant, la presència de bacils a l'esput és difícil d'entendre. Aquest fet juntament amb la dificultat de generar correctament un esput fa que des de fa pràcticament 100 anys la diagnosi de la TB en la població pediàtrica es faci practicant un rentat gàstric per detectar-hi bacils. Això s'explica pel constant drenatge de bacils efectuat pels macròfags escumosos.





7. ORIGEN DE LA RUTI, LA IMPORTÀNCIA D'ARCHIVEL FARMA

La hipòtesi dinàmica va donar lloc a la vacuna RUTI. La idea era simple, tant en el cas de la quimioprofilaxi de la infecció latent, com en la segona fase de tractament de la malaltia, que dura quatre mesos, el període d'administració dels fàrmacs s'allarga perquè sempre hi ha el risc de reinfecció mentre els bacils adormits són drenats de manera natural. A causa d'aquest procés de reinfecció constant, el sistema immune acaba focalitzant la producció de limfòcits de tipus Th1 cap a antígens generats per bacils en creixement actiu. D'aquesta manera abandona la recerca de bacils adormits, l'eliminació dels quals confia al drenatge natural (26).

La vacuna RUTI, doncs, es basa en fragmentar bacils de *Mtb* que han estat cultivats fins arribar a la fase d'estrès que els fa adormir. Aquests fragments contenen antígens corresponents als bacils en fase de creixement i als adormits. Així mateix, es realitza un procediment per eliminar el lipoarabinomanà de la superfície de la bactèria. Aquesta molècula té una estructura molt similar a l'LPS i, per tant, a aquella molècula que genera el Fenomen de Shwartzman, és a dir, el que potencialment pot generar la Reacció de Koch.

La vacuna RUTI es va dissenyar per ser terapèutica i per complementar el tractament antibiòtic tant de la infecció com de la mateixa TB (23) which makes treatment-compliance extremely difficult. Current knowledge of latent bacilli and of the lesions with which they are associated suggests that these bacilli survi-

ve in granulomas with a central necrotic core and an outermost layer of foamy macrophages (FM. Per què cal el tractament antibiòtic?

- 1.- Per eliminar ràpidament els bacils en creixement actiu.
- 2.- Per disminuir la resposta inflammatòria local i per tant evitar qualsevol reacció local que pugui portar a la necrosi (Reacció de Koch o fenomen de Shwartzman).
- 3.- Els granulomes «madurs» estan plens de macròfags que ja estan activats i que per tant suprimeixen l'acció de l'entrada de limfòcits nous. El concepte és que un macròfag no es pot activar dues vegades. Amb el tractament antibiòtic, el granuloma tendeix a disgregar-se i netejar-se i entren macròfags nous per fagocitar els detritus cel·lulars. És llavors que és eficaç estimular l'hostatger potenciant que entrin nous limfòcits i que aquests tinguin una acció eficaç.

Què fa la RUTI després del tractament?

- 1.-En desaparèixer la resposta inflammatòria després del tractament antibiòtic, es corre el risc que el *Mtb* es torni a reactivar localment, en no haver-hi *feedback* a nivell dels ganglis limfàtics. El nou estímul immunològic evita aquest fenomen en tornar a potenciar la proliferació de limfòcits contra el *Mtb* i augmentar-ne la seva quantitat a nivell sistèmic.
- 2.-Modifica el perfil de la resposta immune contra el *Mtb* fent-lo més ampli, fent una perdigonada és a dir, fent que torni a generar limfòcits no tan sols contra bacils en creixement, si no contra els adormits.

Aquest concepte fou «comprat» per un entusiasta de la transferència de tecnologia a Catalunya *avant la lettre*, el senyor Pepe Martínez. En Pepe és un murcià que es va formar a Catalunya com enginyer químic i que va esdevenir el vicepresident d'una

multinacional dels perfums. En la seva singladura vital, va estar molts anys als USA, on va observar que es generaven petites empreses dedicades a explotar invents de les universitats. Quan va tornar a Catalunya va voler fer el mateix i va crear Archivel Technologies, en honor a la seva mare, nascuda al poble murcià d'Archivel. Inicialment la va crear per innovar en la qualitat dels seus perfums. Posteriorment, en assabentar-se de la possibilitat de generar una nova vacuna contra la TB, s'hi va llançar de manera entusiasta.

Rondàvem l'any 2000, la vacuna RUTI era encara sobre el paper, de fet, no es deia ni RUTI. Pocs experiments havíem pogut fer. Jo encara era becari de mi mateix, amb molts pocs recursos. Quan el Dr. Vicenç Ausina va veure en Pepe Martínez signant un contracte de col·laboració per desenvolupar una nova vacuna terapèutica contra la TB va al·lucinar, literalment. Fins al punt que quan la Isabel Amat, que es va incorporar com a becària a l'IGTP per desenvolupar la caracterització del producte final, el Vicenç li va dir una cosa com ara: «El Pere Txoan té molts pardals al cap, tu t'incorporaràs al Servei per valorar un nou *kit* de detecció de les infeccions per *Aspergillus*». Ella no entenia res, i va sortir de la reunió una mica esverada. Però llavors entre el Vicenç i jo ja hi havia una mena de complicitat i confiança, i li vaig interpretar el que volia dir: no pateixis, és la seva manera d'oferir-te un pla B en el cas que aquest projecte no funcioni... I així va començar el disseny de la producció de la vacuna RUTI, ben bé dins del Servei de Microbiologia de l'Hospital Germans Trias i Pujol, on hi vam fer els primers 14 lots, sota el paraigües del seu sistema de qualitat ISO.

Al cap de 4 anys ja havíem eixugat el compte del Pepe. La pretensió inicial, que la vacuna es pogués fer sota l'emparedat del Servei de Farmàcia de l'hospital, s'havia esvaït amb la nova legislació europea. Calia produir-la en condicions de Bones

Pràctiques de Fabricació (GMP) i per tant, calia construir una planta pilot de producció, que vam ubicar a Mataró. Hi vam haver de dedicar molts recursos. També els assajos preclínics de toxicitat van significar una càrrega extraordinària. I no diguem els requeriments per iniciar la Fase II (figura 20).

Aquell març marçot, la meva mare, la Conxita, ens deixava de manera sobtada, després d'una llarga malaltia. Una de les coses que recordo és quan em va demanar exactament a què em dedicava professionalment. És a dir, com em podia presentar davant dels metges de la Clínica Sant Josep que tenien cura d'ella. L'únic càrrec que se'm va ocórrer que fes una mica de patxoca va ser el de Coordinador d'Experimentació Animal de l'Hospital Germans Trias i Pujol. Foren anys durs, que vam poder suportar gràcies a fer un equip de primera, dirigit per la Isabel Amat i en Jaume Amat. Finalment, després d'un any de recerca de nous inversors, quan el projecte era a punt de fer fallida, vam poder convèncer al fons d'inversió High Growth per tirar endavant el projecte, acreditar la planta de Mataró el dia abans que naixés la nostra filla Agnès, amb la Isabel defensant el projecte davant la inspectora de l'Agència del Medicament.

Amb High Growth va néixer Archivel Farma, el 2005, i una experiència de sis anys es podria qualificar de polièdrica o de Dragon Khan. Una experiència amb molts èxits, com ara la finalització del Dossier Regulatori, del qual fou testimoni l'excel·lentíssim Prof. Dr. Bosch, membre d'aquesta Corporació, que ens va ajudar a demostrar que en la fabricació de la vacuna RUTI hi havia un risc d'infecció vírica molt baix; la culminació de la Fase I; la construcció de la Planta GMP a Badalona o la finalització de la Fase II a Sud Àfrica. També va coincidir amb una bona campanya de comunicació, que va fer visible el nostre projecte i amb l'inici de l'activitat de Biocat, dirigit pel Dr. Manel Balcells, fent tàndem amb la Dra. Montse Vendrell, que va dinamitzar el camp de la transferència tecnològica en

Biomedicina a Catalunya, convertint-la en una activitat que va determinar i determinarà l'activitat productiva al País. La gent va començar a fer-se seva la vacuna RUTI. Aquí l'article que ens va dedicar la Mila Pérez Oliva a la revista dominical de El País el 2006 i el reportatge del 30 minuts de TV3 que ens van dedicar el 2011 també hi va fer molt, precisament l'any que projecte tornava a tensions en la tresoreria.

En aquest punt, va entrar un nou actor, en Tedy Garcia, que en veure una entrevista que em va fer en Xavier Bosch al programa Àgora aquell mateix any, va considerar que era un projecte en què valia la pena apostar. I ho va fer, donant seguretat financera al projecte fins avui.

Malgrat la intensa activitat científica que vam portar a terme durant aquell període, el projecte de la vacuna RUTI no es va rebre un suport explícit de la comunicat científica mundial. No va rebre mai cap fons ni de la Fundació Bill i Melinda Gates ni de l'Horizon 2020. La prioritat era una altra, l'obtenció d'una vacuna profilàctica que fos millor que la BCG. Per això, el 2012 va tenir una especial rellevància que un doctor de la Universitat de Groningen, especialitzat en la lluita contra l'úlcer de Buruli causada pel *Mycobacterium ulcerans*, se'm adreçés manifestant que ell sí que creia en la vacuna RUTI i que volia liderar un projecte patrocinat per la Comissió Europea. Recordo que em va convidar a fer una xerrada a la seva universitat i que em va impressionar sobretot perquè tothom era altíssim! Parlo del Dr. Tjip van der Werf, entusiasta com pocs de la vacuna RUTI. Entusiasme l'ha encomanat al seu deixeble, el Dr. Matthias Groeschel, i amb ells estem realitzant un assaig clínic a Gröningen i als països de l'est.

El temps ens ha donat la raó. La recerca per una vacuna profilàctica millor que la BCG havia arribat a un punt mort després dels resultats decebedors de la vacuna MVA85 d'Oxford lide-

rats per la Dra. Helen McShane. Era el producte més avançat i en què tothom s'havia emmirallat. «Hem de buscar el Cigne Negre o millor, el Cigne Rosa», va sentenciar el Dr. Stefan Kaufmann, líder del Consorci Europeu TBVAC, que va liderar la recerca d'una vacuna durant quinze anys (27). Fou en el curs d'un simposi internacional a la Fundación Ramón Areces, els organitzadors del qual no van considerar prudent que hi presentés res. Sempre he pensat que fou perquè l'inaugurava la Reina Sofia, i el meu tarannà republicà no era prou presentable. Sigui com fos, hi vaig assistir com oient i va valdre molt la pena.

El Dr. Kaufmann demanava un nou esforç amb un horitzó a l'any 2035 per generar coneixement *out of the box*, que trenqués motlles. Immediatament em va venir al cap la sentència del Dr. Germain Puzo, de la Unitat de Micobacteriologia de Tolouse, un any abans de jubilar-se, quan li vaig proposar una vacuna per estimular la producció d'anticossos, atesa la protecció que havíem obtingut en un model de reactivació en el ratolí, amb anticossos generats per la vacuna RUTI (10 anys abans que conegués els treballs dels Dr. Ravetllat i el Dr. Prat!) (28). «Mirra Pere-Joan, *if you are "in the box" you have money, if you are "out of the box" you have not*» em va dir somrient amb el seu accent francès deliciós.

Amb «l'*out of the box*» la vacuna RUTI entrava a la palestra. Molts grups es van començar a plantejar el concepte de vacunació terapèutica, especialment per lluitar contra la TB multi-resistent. Diferents grups de recerca ens la van començar a demanar per repetir experiments i corroborar els nostres resultats. Això ha estat molt important, no fa gaire en Jaume Amat em va confessar que acabava de tenir un malson en què descobria que jo m'havia inventat tots els resultats positius de la vacuna RUTI. En Jaume Amat, que va dirigir Archivel fins al 2008, va encapçalar/dur a terme la gran expansió del projecte! Per

fi el 2017 la vacuna RUTI va entrar en un Consorci Europeu que en patrocina un assaig clínic. D'aquesta manera, sota el lideratge d'Olga Rue, la RUTI arriba a un moment dolç, i es va consolidant, i de ben segur que arribarà a estar a la disposició dels pacients tuberculosos.

Amb tot, voldria remarcar que en l'àmbit de la TB s'ha de ser molt humil atès que la majoria de les preguntes ja se les ha fet algú abans, especialment algun investigador de principis del segle XX. El que passa és que probablement està amagat en llibres molt antics. El concepte de vacunació terapèutica ja el va treballar el mateix Robert Koch, si bé fou atacat en el moment de la seva concepció ja que els seus resultats foren molt discrets. El que no em podia esperar és que la utilització de la tuberculina en el tractament de la TB fos utilitzada tan abastament, fins a l'adveniment de la quimioteràpia (19). Tampoc no m'hagués pogut imaginar mai que el Dr. Alexander Fleming, el meu heroi de l'adolescència, dediqués molts anys de la seva professió a fer vacunes terapèutiques, i, de fet, a la foto que tenia penjada al meu primer laboratori, al carrer Urgell, a Manresa, manipulava uns instruments de vidre, dissenyats per ell, que servien per valorar la resposta immune generada per aquestes vacunacions (figura 21).

També és veritat que quan vaig presentar la RUTI en el context de la UITB, el Dr. Pere de March, es va aixecar i va dir «això ja s'havia fet», i va marxar. Poc abans de morir, la Dra. Vilaplana el va poder entrevistar i li va indicar diverses farmàcies de Barcelona on es fabricava.



❖ 8. TOT ÉS IMMUNOLOGIA? TORNA- DA A L'ANATOMIA PATOLÒGICA

Abans de començar l'assaig clínic de la Fase I, és a dir, en voluntaris sans, em va sorgir una pregunta inquietant. Per un cantó, em vaig adonar que per generar el test de la tuberculina, en humans inoculem 0,04 ug de PPD (Protein Purified Derivative) de *Mtb*, mentre que en els ratolins n'hem d'inocular 5 ug. Això ho vaig aprendre fent experiments amb l'Ian Orme. És a dir, que els humans tenim una reactivitat molt més alta que els ratolins a les proteïnes de *Mtb*. Per un altre, no era difícil observar que els humans podíem generar unes lesions fabuloses al pulmó, mentre que els ratolins no podien. Per què? Era fàcil, vaig publicar un dibuix per explicar-ho, si un ratolí feia una lesió humana literalment desapareixeria (23) which makes treatment-compliance extremely difficult. Current knowledge of latent bacilli and of the lesions with which they are associated suggests that these bacilli survive in granulomas with a central necrotic core and an outermost layer of foamy macrophages (FM (figura 22)). La següent pregunta era, quina és la diferència entre un ratolí i un humà? El bacil té la mateixa grandària, els macròfags són un xic més petits en els ratolins, però no gaire més. La diferència estava en el volum. Els humans tenim un volum suficient com per poder generar una gran resposta contra el *Mtb*, mentre que els ratolins no. Llavors vaig pensar que en realitat els ratolins toleraven millor la presència del *Mtb*. Un concepte, el de la tolerància, de què aleshores no es parlava en tractar la TB i que encara és vist amb una certa inquietud actualment.

El fet és que encara ara es considera que el ratolí és un hoste «resistent» al *Mtb*, perquè després de la seva infecció, la seva vida mitjana no es redueix massa. En canvi, el conill perquè es considera «susceptible», per què? Perquè pràcticament mor al cap de sis mesos. El que és interessant és que el conill perquè genera lesions molt semblants a les humanes. Així doncs, l'enorme esforç que fa en la seva lluita contra el *Mtb* li causa la mort. No té prou volum per afrontar-la.

D'aquí que m'agafés un cert pànic a l'hora de determinar la dosi de RUTI que caldria administrar als humans. Intuïtivament, com més gran és l'hoste, més dosi. Però el concepte de tolerància del ratolí sumat al de la dosi de PPD necessària, em va fer pensar que seria útil avaluar la vacuna en un animal d'una dimensió semblant a la humana. I de seguida vaig pensar en el porc.

Pensar en el porc, també va ser pensar *out of the box*. L'animal gran per excel·lència es considerava que era el macaco, degut a la seva proximitat filogenètica amb l'humà i a la seva resposta immune similar. El problema és que el macaco és massa petit ! Té un volum similar al conill. No ens servia!

Per això vaig contactar amb el Dr. Mariano Domingo, que llavors estava dirigint la construcció un estabulari de seguretat biològica al Campus de la UAB, el Centre de Recerca en Sanitat Animal (CReSA) precisament per fer experiments amb agents infecciosos amb animals grans. En aquell moment, cap al 2004, el CReSA encara no estava enllestit, però va sorgir una oportunitat. Un ramat de cabres estava immobilitzat a Manresa. Concretament a Viladordis, on el meu avi havia estat mestre d'escola, exactament a les Mercetes! S'havia detectat un cas de TB en un grup d'animals que havien portat a l'escorxador. Era clar que en aquell ramat hi hauria un gran nombre

d'animals infectats, i per tant podríem fer-hi un estudi clínic, provant la RUTI en les cabres infectades! L'estudi va ser un èxit. La inoculació generava una reacció local, un nòdul, però era ben tolerada (29).

Posteriorment vam començar a treballar amb *minipigs* al CReSA, uns animals criats en atmosfera controlada, sense les infeccions concomitants que s'observaven en els animals de granja. Així doncs, hi podríem fer un estudi molt detallat de les lesions que s'hi generaven.

De fet, el primer estudi que es va fer al CReSA fou el del model de TB en *minipig*. En aquells estudis, en què hi va treballar amb molt d'entusiasme el David Solanes i el Dr. Leigh Corner de Nova Zelanda, que ens va ajudar molt i va participar en realitzar les primeres necròpsies, posaven de manifest que les lesions eren tan petites com les dels ratolins i tenien una estructura com les humanes, amb una gran necrosi central, en forma d'esfera, ben encapsulades. Eren una delícia. Però quan vaig anar a presentar els estudis a un congrés a la LO-Skolen d'Elsinor (Dinamarca) , el juny del 2009, em vaig adonar que les fotos no eren prou atractives. Tocant als granulomes sempre hi havia una mena de tendó, com una cua, que els tocava, i allò feia molt mal efecte.

De fet, aquelles dades ja les havíem presentat al Keystone Symposium, a Boulder, Colorado, el gener d'aquell mateix any, però això no m'havia cridat gaire l'atenció. En aquell congrés, la Neus Càceres havia presentat les dades sobre el valor profilàctic de la RUTI, i jo les dades del model de granuloma que havíem fet amb el Dr. Antonio Bru. Suposo que el fet de presentar-ho jo mateix a Elsinor, estar escrivint l'article i trobar-me reconcentrat en el tema, va fer-me adonar que no el «vendria» prou bé. De manera que quan vaig tornar al laboratori vaig parlar amb l'es-

tudiant que se'n feia càrrec, l'Olga Gil, i li vaig demanar que fes unes fotos millors. Després d'intentar-ho em va dir que sempre hi havia aquella mena d'«artefacte». Quan ho vaig intentar jo, ho vaig corroborar. Dins del pulmó hi havia una mena d'estructures tendinoses que el compartimentaven. Llavors vaig consultar la «bíblia» de la fisiologia respiratòria, el Hamid-Shannon-Martin(30), i fullejant-lo vaig veure una foto del pulmó humà que era pràcticament idèntica al que veiem en el *minipig* (figura 23). Eren lesions canceroses que estimulaven els septes interlobular, que s'engruixien i les encapsulaven. Havia «descobert» els septes interlobular!!!. Em va caure la cara de vergonya. Aquell era un concepte teòricament resabut i que de fet recordava vagament de les classes de radiologia de Tercer de carrera.

Aquell estiu fou molt intens, amb l'Olga vam repassar més de 5.000 lesions ! Va ser extenuant, però la conclusió era clara: l'estimulació dels septes interlobars eren un factor clau per controlar les lesions tuberculoses, fins i tot quan tenien una grandària d'1 mm! Aquell va ser un descobriment extraordinari. Es tractava d'un factor local que ningú encara no havia tingut en compte i que evidentment no es podia explicar amb tota la panòpia d'assajos immunològics en que es basaven les estratègies per intentar explicar el control de la infecció.

Aquell descobriment s'associava amb el tema de l'estudi de la inducció de la líquüefacció que feia temps que em rondava pel cap després de l'experiment fet amb la immunització passiva d'anticossos generats per la RUTI. Aquell experiment ens havia portat a generar per primera vegada lesions líquüefactades, per bé que en un model de ratolí SCID, i com a conseqüència de la reactivació de la infecció en aturar el tractament antibiòtic (28). Vam repetir aquell experiment diverses vegades per intentar esbrinar a què es devia. La líquüefacció, és a dir la transformació de la necrosi local en líquid, es considerava un factor clau per al desenvolupament de la TB. La líquüefacció proporcionava un

medi de creixement extraordinari als bacils per poder créixer extracel·lularment. I encara més si la progressió de la lesió permetia el contacte d'aquest líquid amb l'arbre bronquial donat que llavors es drenava i permetia que el pacient pogués generar uns aerosols altament infectius. Amb el drenatge es permetia l'entrada d'oxigen a la lesió, fet que encara estimulava més el creixement del *Mtb*, i alhora generava la lesió cavitada, el signe característic de la TB (31).

Per això, el descobriment en els *minipigs* va fer que m'obsessionés amb el factor de la fibrosi local com a mecanisme per evitar la líquüefacció. Aquella obsessió em va durar ben bé més d'un any. Vam començar a fer una seguit d'experiments valorant la utilitat d'utilitzar bleomicina per controlar la infecció i em va portar a revisar la qüestió exposant la importància de l'equilibri entre la fibrosi i els fenòmens que afavorien la líquüefacció (32). Tanmateix, un cop publicada la revisió no vaig trigar gaire a veure que era absolutament errònia! El mal que em fa cada vegada que me n'adono que és citada! Enmig de tots aquells experiments estava gestant un nou concepte que ho explicaria tot de manera més clara. De tota manera, aquell procés em va portar a revisar altres models de ratolins en què la líquüefacció es produïa de manera natural. Sabia que era possible perquè observant els resultats d'un experiment amb la vacuna RUTI que havíem obtingut a finals del 2004 amb animals *outbreed* ja havia observat en un parell de casos que els animals generaven lesions líquüefactades. Tot cercant en la bibliografia em van arribar a les mans els estudis que havia fet el Dr. Igor Kramnik amb els ratolins C3HeB/FeJ i que recordava vagament de quan els va presentar el 1999 en un Congrés a Madrid de la Unió Internacional contra la Tuberculosi. Per això vam començar de seguida a utilitzar-los el juny del 2009... 10 anys més tard !





9. ORIGEN DE LES *HOST-DIRECTED THERAPIES*. SOBRE LA TOLERÀNCIA I ELS ANTIINFLAMATORIS

El setembre del 2008, el Vicenç em va encarregar una classe nova per als estudiants de Medicina. Havia d'explicar-los què era una infecció. Aquesta pregunta tan simple es pot ventilar ben a la lleugera, però jo m'hi vaig encaparrar i vaig dedicar moltes hores a intentar resoldre-la per intentar donar una visió unificadora. És llavors que va caure a les meves mans un article del Dr. Arturo Casadevall, professor de l'Albert Einstein College of Medicine del Bronx, Nova York (33) en què ho simplificava exposant que un patogen és un microorganisme capaç de generar dany; i que les malalties infeccioses es devien a la interacció entre la resposta de l'hostatger i el patogen. El que era més curiós era que quan descrivia la TB, el Dr. Casadevall explicava que era deguda a una resposta dèbil de l'hostatger, per exemple en cas de sida, però també a un excés de resposta immune. Allò em va fer rumiar molt!

Precisament al Keystone Symposium del gener del 2009 vaig escoltar una ponència sobre «tolerància» a les infeccions. El Dr. Schneider exposava els resultats dels seus estudis, publicats feia un mes a la revista PLOS Biology. Era un estudi molt enrevesat, però el que em va sorprendre més és que ho fes en un model de *Drosophila melanogaster*. Ho vaig trobar molt «artificial» sí, però per primera vegada algú parlava de «tolerància» en les infeccions. Allò connectava molt bé amb el concepte de ratolí

tolerant que ja havia defensat prèviament i, conjuntament amb l'article del Dr. Casadevall, em va fer decidir que era el camí que calia prendre. Vaig redescobrir llavors els estudis en conills als quals es forçava una anergia utilitzant uns anticossos anti-limfòcits en què no es desenvolupava liqüefacció, realitzats pel Dr. Arthur Dannenberg. L'autor però en feia una interpretació ben diferent: el fet de no desenvolupar liqüefacció es considerava un efecte perjudicial, perquè considerava que la liqüefacció era bona per expulsar el *Mtb* de l'hostatger (34). De seguida em vaig posar mans a l'obra i vaig fer una nova revisió exposant el tema (figura 24) (24).

Tot plegat fou l'origen d'un nou projecte altament provocatiu, que era precisament el que demanava l'European Research Council (ERC) per optar a una Starting Grant. El 2010 feia 12 anys que havia presentat la meua tesi, i era el límit per poder demanar aquesta mena de projectes. Amb l'ajut imprescindible de la Dra. Cris Vilaplana, que va esbrinar el mecanisme enrevessats de com presentar aquell tipus de projecte, i que va anar a totes les sessions informatives, em vaig llençar a la piscina i vaig introduir el concepte d'induir tolerància mitjançant la administració oral de bacils de *Mtb*, per evitar precisament la liqüefacció. L'ajut no ens el van concedir, com era força previsible, però vam començar els experiments gràcies a un ajut que ens va concedir el Fondo de Investigaciones Sanitarias de l'Instituto Carlos III.

L'abril del 2011 arribava una nova tongada d'animals C3HeB/FeJ per provar el nou concepte. I de seguida, en adonar-nos de l'enorme importància que tenia la infiltració de neutròfils en la lesió, vaig començar a dubtar de la validesa del model. Associar els neutròfils a la TB era una mena de tabú que vaig notar a Colorado mateix, quan un investigador portuguès amb qui vam compartir tota mena d'aventures extra-acadèmiques, el Dr. Jor-

ge Pedrosa, intentava valorar l'efecte d'aquestes cèl·lules contra el *Mycobacterium avium*... I tothom el prenia per boig! Els neutròfils només s'identificaven en la lluita contra els bacteris extracel·lulars, infeccions de curs agut que no tenien res a veure amb patògens intracel·lulars com el *Mtb*. Fixeu-vos: en aquell ja «famos» Congrés de Keystone del 2009, hi havia una ponència sobre granulomes en TB que feia la Dra. Denise Kirschner, de la Universitat de Michigan. Presentava els resultats sobre els seus models, als quals mancaven els neutròfils. En el model que vam fer amb el Bru els hi vam posar, almenys per «fer nosa», per ocupar espai... I llavors jo vaig fer-li una pregunta públicament: «I els neutròfils, per què no els ha posat?». I ella em va contestar «Si em diu per a què serveixen, els posaré al meu model». Vaig quedar ben planxat!

Però era clar que els neutròfils eren a les lesions del ratolí C3HeB/FeJ i que tenien un paper clau en induir unes lesions tan semblants a les humanes. Era tan evident! De seguida em va sorgir el dubte: què diferenciava aquelles lesions d'un abscess, la típica lesió causada per bacteris extracel·lulars de creixement ràpid degudes, per exemple, a un *Staphylococcus aureus*? El que era curiós d'aquell model era que, en administrar heparina, aturaven la inducció dels abscessos, precisament perquè evitaven l'acumulació de fibrina. Si el model no era prou bo, els resultats de la nova aproximació amb la inducció de tolerància no serien vàlids. Per això vam iniciar els nous experiments provant el tractament amb heparina, i va funcionar!

Però allò encara era més rocambolesc: tractaríem la TB amb heparina? Semblava massa exòtic. La pregunta continuava essent la mateixa: per què funcionava l'heparina precisament, si el que feia era evitar la coagulació que potenciava la fibrosi? Cercant el mecanisme d'acció de l'heparina em vaig adonar que també evitava l'atracció dels neutròfils. Si els neutròfils eren la

clau doncs, per què no utilitzar un antiinflamatori? I així ho vam fer. El setembre del 2011 tractàvem els animals C3HeB/FeJ amb ibuprofè. Encara recordo la cara del Jorge quan li vaig portar una ampolla de xarop d'ibuprofè per a nens. El mític Dalsy! Realment el Jorge es pensava que havia tingut una mala nit. Em va mirar amb una cara totalment desenaixada «tants anys per acabar amb el Dalsy?», em va interrogar.

I va funcionar. I aleshores vam decidir de dedicar esforços a l'estudi dels antiinflamatoris. Era un tema ètic, els antiinflamatoris ja eren a disposició dels malalts, per tant calia estudiar molt millor aquell fenomen perquè podia tenir una aplicació immediata. En aquella tasca s'hi va abocar de ple la Dra. Cris Vilaplana, mercès a la qual va poder obtenir un contracte Miquel Servet i una nova estudiant, l'Elena Marzo, que en principi havia de fer un model *ex vivo* de fibrosi amb cèl·lules de porc, però que no se n'acabava de sortir i la vam reenganxar en aquella nova aventura, com a Pla B. Aquell descobriment ens va portar a publicar un magnífic article a la revista *Journal of Infectious Diseases* que va causar una gran fascinació i un gran impacte en el món de la TB (figura 25) (35).

De tot plegat se'n desprenia que durant molt de temps havíem fet preguntes errònies. La pregunta correcta era per què el *Mtb* és capaç de generar una lesió de fins a 10 mm, que és el que es pot captar amb una radiografia de tòrax i, per tant, diagnosticar la TB, malgrat que localment es podia controlar les lesions de fins a 1 mm de diàmetre amb el fenomen de l'encapsulació. La resposta és que hi ha un moment en què es genera una reacció aguda, protagonitzada per la infiltració per neutròfils, que permet fer créixer la lesió i s'evita el fenomen d'encapsulació. Els neutròfils permeten el creixement extracel·lular a la seva superfície, i això encara desencadena més infiltració, de manera que el creixement és prou ràpid, en qüestió de dies (figura 26).

De nou em vaig dedicar a cercar entre llibres antics, i vaig constatar/comprovar que aquest fenomen ja havia estat descrit. En concret, havia estat demostrat l'any 1926 pel Dr. Medlar, que va dedicar tota la seva vida a descriure aquest fenomen en molts casos clínics (36). Les lesions que progressen cap a TB son precisament les que estan infiltrades pels neutròfils (37)!

De seguida ens vam posar a treballar les dades amb els físics, altra vegada, després d'haver fet milers de dibuixos per intentar explicar la inducció de la liqüefacció a partir de la idea holística: l'equilibri entre la fibrosi i la necrosi. Per fi els podia ensenyar unes dades que valien la pena !





10. MOSIMBIO, ELS FÍSICS I EL MO- DEL BOMBOLLA

Hi vam començar a col·laborar a partir del setembre del 2009. De nou, la casualitat fou essencial. El juny d'aquell any em vaig apuntar a fer de metge en una jornada d'assaig de Corals infantils, a l'escola Orlandai. Mentre m'estava per allà em vaig endur per llegir un article de la Dra. Denis Kirschner. La flamant Dra. Clara Prats, que era una de les directores, de cop se'm va acostar, se'l va mirar i em va dir «Ui, jo he fet la tesi d'això mateix, això és com un IBM». L'IBM és un *Individual Based Modeling*, el sistema en què feia tres anys que treballàvem amb el Dr. Antonio Bru. Vaig al·lucinar bastant. De seguida, entre assaig i assaig li vaig dir que volia veure la seva tesi. I la vaig anar a buscar un dia als Lluïsos de Gràcia.

Des de llavors que col·laborem amb el seu equip, encapçalat pel Dr. Dani López. Vam començar amb un estudi llarguíssim per fer un model sobre les diferents vies de disseminació de la bactèria, el projecte Sau-Susqueda-Pasteral, per posar de manifest la relació entre les concentracions bacil·lars i la resposta immune als pulmons i als òrgans limfàtics (38)spleen and lymph node. D'aquell projecte en vam extreure la conclusió que els ganglis limfàtics pateixen una vertadera infecció en un compartiment anterior al que es genera la proliferació dels limfòcits. Aquest sistema és vital perquè d'aquesta manera, malgrat que el compartiment limfàtic està infectat, els limfòcits són arrossegats pel flux sanguini cap a l'inici de la infecció, és a dir, al

pulmó. Si no fos així els limfòcits controlarien la infecció al propi gangli i la infecció evolucionaria sense remei al pulmó (figura 27). Aquest és un concepte molt senzill però que molts autors encara no acaben de compartir.

Amb els «Mosimbio», que era com s'anomenaven, també vam fer un estudi inacabable sobre la importància del *cording* en *Mtb* i la virulència. És un estudi del qual encara no hem tret prou suc, però que acabem de recuperar 6 anys després de d'haver-lo publicat (39) per tirar endavant un nou projecte, en què actualment col·laboren la Paula Cardona i la Lili Arias.

Però potser l'estudi que ha tingut més rellevància ha estat el de l'evolució de la infecció latent a la TB en base als resultats obtinguts del model en el ratolí C3HeB/FeJ. A partir dels estudis histològics que van anar fent pacientment l'Elena Marzo, la Dra. Cris Vilaplana i la participació d'una alumna de l'IES Sant Miquel, de Vic, la Meritxell Lladó, es veia clarament que, fins a la setmana tres postinfecció, la grandària dels granulomes eren més o menys iguals que en les soques de ratolins utilitzades habitualment, si bé tenien una infiltració inusualment gran de neutròfils. Posteriorment es desencadenava un fenomen molt important de drenatge de macròfags escumosos, en els quals sobrecreixia *Mtb* i que s'embolcallaven ràpidament amb neutròfils, on alhora hi sobrecreixien els bacils extracel·lularment. D'aquesta manera s'anaven generant noves lesions. I el nombre de lesions aleshores descendia, simplement perquè feien coalescència i en generaven una de més grossa.

Els Mosimbio ho van veure clar: aquell fenomen tenia un fort paral·lelisme amb la formació de les bombolles de sabó. I s'hi van posar a treballar. Van corroborar que la inducció de la TB requeria tres condicions imprescindibles: el creixement ràpid de les lesions inicials; la formació de lesions «filles» i, finalment, la co-

alescència de totes les lesions. Realment es tractava de la primera formulació clara sobre com es formen aquestes lesions (40,41) (figura 28).

A partir d'aquí hem començat a aplicar aquest coneixement en altres hostatgers. En *minipigs*, en cabres, en macacos... La idea és que també es pugui fer en humans. En això ha estat cabdal la participació del grup de radiòlegs de l'HUIGTP, encapçalats pel triumvirat dels doctors Jordi Becchni, Ricard Pérez i Montse Tena, al qual ara s'ha incorporat la Dra. Isabel Nogueira, que han començat a mapar lesions a través d'imatges de TAC en pulmons virtuals, amb l'ajut logístic de la Laura Villegas. La modulació d'un pulmó virtual és una qüestió que també té un llarg recorregut. Va començar amb un treball de Final de Màster la Marina Vegué i el Martí Català n'ha pres el relleu per fer la seva tesi doctoral. És una tasca extraordinàriament feixuga i lenta, però que ha de donar molt bons resultats.

En aquest punt vull afegir una nova falca. Gràcies a la col·laboració de la Clara Prats, vaig poder dissenyar un programa de Netlogo per poder valorar la importància del drenatge, la tolerància i l'encapsulació en la inducció de TB, de cara a poder entendre per què el pulmó superior és especialment susceptible a la inducció de la TB (42), una feina a la qual vaig dedicar pràcticament tot un estiu per poder fer córrer les simulacions, i que va reforçar el concepte de la importància del drenatge local per estimular la infiltració de neutròfils, i per tant per poder generar la TB.





11. EL *MYCOBACTERIUM* MANRESENSIS. RODA EL MÓN I TORNA AL BORN

Demostrada la capacitat protectora dels bacils de *Mtb* inactivats i administrats oralment, calia no repetir l'error de la RUTI i no fer un desenvolupament que durés vint anys més. Per això se'm va ocórrer de cercar un micobacteri ambiental que fos present en un aliment . Així podria entrar al mercat com a suplement alimentari. Ens vam centrar a buscar un *Mycobacterium fortuitum*, que sabíem que era present a l'aigua potable, per la capacitat que té de resistir a la cloració. Aquell concepte el recordava des quan vaig fer tercer de carrera i en parlava la Dra. Núria Martin-Casabona, cap de secció de micobacteris a la Vall d'Hebron. De fet, l'estiu d'aquell mateix any ja vaig plantejar un projecte de recerca als premis de Caixa Manresa per cercar aquests micobacteris ambientals a l'aigua potable de diferents poblacions mineres del Bages, i contraposar la seva presència a la incidència de TB. Finalment, el projecte no fou subvencionat.

Així doncs, en un dels meus viatges a Manresa vaig agafar una mostra de la llera del Cardener, de la qual vam poder aïllar una soca (figura 29). D'aquesta manera, el novembre del 2012 començàvem els experiments amb la soca del *Mycobacterium fortuitum* complex. Com que donàvem bacils escalfats per calor i liofilitzats amb sucrosa, vam començar a anomenar aquells experiments «garra», per «garrapinyada». Després ho vam canviar a «Nyada», perquè hi ha una investigadora molt famosa al

camp de la TB (La Dra. Ann O'Garra), i vam pensar que potser no li agradaria gaire, per això a partir del experiment nº 10 vam canviar a la nova nomenclatura. Després d'utilitzar diferents preparats amb altres micobacteris, amb *Mtb*, BCG, *kansasii* o *avium*, el nou preparat amb *M. fortuitum* el vam anomenar *Nyaditum resae*. NYAD de l'experiment, ITUM, de *fortuitum* i RESAE, perquè la soca era de Manresa.

Els experiments van permetre demostrar la hipòtesi que l'administració continuada de micobacteris inactivats permet de produir un tipus de resposta immune equilibrada, que transforma la immunitat generada per la infecció per *Mtb* en un increment global de la resposta, en què s'inclouen cèl·lules T reguladores. Tot plegat fa que a nivell pulmonar hi hagi menys resposta inflamatòria, es redueix especialment la producció d'IL-17 i, per tant, s'esdevé una aturada o alentiment de la progressió cap a TB. Aquest projecte va representar la tesi doctoral de l'Elena Marzo (figures 30 i 31).

D'aquí va sorgir una nova aventura de transferència de tecnologia: Manresana de Micobacteriologia, amb els «sospitosos habituals», la Isabel Amat, el Jaume Amat i la Cris Vilaplana. El nom? Tothom me'l va criticar! Molt poc comercial. Era un nom de *recader*, o de línia d'autobusos comarcal. Era veritat. Després de l'experiència d'Archivel jo ja sabia què volia dir fer una *spin-off*, tota la paperassa, l'aixecament de capital, tota una feina burocràtica empresarial extraordinàriament pesada. Però jo creia fermament en el producte, i volia tirar el projecte endavant com fos. D'aquí que vaig voler fer ben explícit el meu homenatge a Manresa. Manresa també com a frontera del coneixement. Aquest era un concepte sorgit de la «Marca Manresana, la també anomenada Marca Hispànica que entre els segles IX i XI va ser la frontera entre la Catalunya Vella i l'Al-Andalus. És veritat que després vaig transigir en la marca,

utilitzant el *Manremyc* en comptes de “Manremic”, anglicitzant una mica el nom amb la i grega, per fer-lo més comercial.

Gràcies a Manremyc estem desenvolupant el producte. Amb la seqüenciació de la soca del *Nyaditum resae*, ens vam adonar que es tractava d'una nova espècie, que vam anomenar *Mycobacterium manresensis*, seguint la pràctica habitual dels microbiòlegs. Vam començar a produir-la industrialment gràcies a la feina de la Planta Pilot de Fermentació de la UAB i el Servei del Desenvolupament del Medicament de la UB. I també vam començar la feina de cerca de nous socis comercials. D'aquí el meu primer viatge a l'Índia, en una missió comercial de la Generalitat de Catalunya encapçalada pel President Artur Mas, i en la qual vaig poder fer amistat amb un altre company de viatge, el Joan Puig, que de seguida va creure en el producte. També em va permetre fer la tria de la Carol Rius per fer la tasca de *scouting* en la cerca de llicenciataris hindús. La feina feta per la Carol Rius i el seu equip d'Inque ens va permetre de contactar amb la companyia Tablets India, una empresa amb un coneixement molt important sobre probiòtics i suplementes alimentaris. Posteriorment, gràcies a la tasca del Joaquim Colomé, de Mitelos, vam contactar amb SRS life, de Singapur, i l'equip liderat pel Suchet Rastogi, encarregat de la distribució a gran part de l'Àsia. Finalment, la confiança de l'Ignasi de Biosca, de Reig Jofré, per a la distribució a la Unió Europea.

Gràcies a Manremyc s'està desenvolupant el *Nyaditum resae*, s'ha pogut obtenir capital entre petits inversors, amics i familiars, els clàssics FFF de *Family, Friends and Fools*, i grans inversors, el Joan Puig i un vell conegut, en Tedy Garcia, de nou, apostant per les noves tecnologies. També s'ha pogut aconseguir una subvenció del RIS3CAT, i els crèdits de l'ENISA i el Banc de Sabadell. Tot plegat ha permès de poder comptar amb *project managers* com l'Eloi Luckacs o el Dr. Xavier Berthet, i

fins i tot un contracte mixt de doctorat amb empreses, que ens ha permès contractar la Paula Cardona, que ha anat seguint l'estela de l'Elena Marzo i també fa tasques de *project management* a Manremyc. Per això s'ha pogut finalitzar el dossier de seguretat, fer un assaig clínic a l'HUIGTP liderat per la Dra. Eva Montané amb la col·laboració de la Fundació per la Lluita contra la Sida, amb la qual hem pogut demostrar la inducció de Tregs en humans, i la manca de toxicitat del producte així com també tirar endavant un macroprojecte amb els col·legues de Geòrgia.

I aquí voldria fer una menció especial a la gent de Geòrgia, en Sergo, Nestani, i a la seva gran generositat, a la gran amistat que hi hem pogut establir. De moment hi estem fent tres projectes, 2 dels quals dirigits per la Dra. Cris Vilaplana, vinculats a la caracterització de la resposta immune en lesions tuberculosos i a valorar la utilitat de l'ibuprofè com a coadjuvant en el tractament de pacients amb TB multirresistent. El tercer assaig és per a provar l'eficàcia del *Nyaditum resae* en persones que han estat en contacte amb pacients amb TB. Cal la participació de fins a 3.300 persones!

L'última fita ha estat aconseguir el certificat de seguretat alimentària, l'ACCP, gràcies a la tasca de la Judit Amposta, que també fou imprescindible per aconseguir el desenvolupament de la RUTI, a la feina de la Pilar Cañadas i la Paula Cardona.

Voldria remarcar igualment la generositat de la Fundació "la Caixa" i la Generalitat de Catalunya, que va creure en el *Nyaditum resae* per poder-lo provar en cabres, i ha subvencionat un projecte liderat pel Dr. Bernat Perez de Val i d'aquesta manera intentar obtenir una nova eina per aturar la TB a nivell veterinari.



❧ 12. EPÍLEG. ELOGI DE LA NECESSITAT

És ben cert que la meva passió per la recerca ha estat un gran motor de la meva carrera acadèmica. Però no ho explica tot, la necessitat n'ha estat un gran factor impulsor. La construcció del laboratori casolà i les meves primeres experiències em van alliberar en gran manera de la feina a la botiga familiar. Una feina que em desagradava en gran manera i de la qual també m'alliberava fent de *recader*, vagant per Manresa portant vestits o cortines amunt i avall a les modistes, sastres i cosidores. Això em permetia també airejar-me i embolicar-me en les meves cabòries mentre observava amb delit l'entorn manresà. El laboratori es va convertir en la meva evasió. Sempre tenia algun cultiu per observar o algun medi que s'estava esterilitzant: l'excusa perfecta per fugir de la botiga.

El *deja-vu* em va sobrevenir en construir el segon laboratori, aquest cop a l'Hospital Germans Trias i Pujol. En acabar de fer de MIR, se'm va convidar a deixar l'assistència de manera que durant quatre llargs anys em vaig trobar fent de becari de mi mateix. Amb poquíssims mitjans. Aquest dèficit el vaig suportar centrant-me en els estudis de patologia. Donat que era la tècnica més assequible que tenia, a part de la microbiològica, i mancat de tota mena de recursos per fer els tests immunològics punters que es feien servir aleshores, tècniques de cultius *ex vivo* o de citometria, em vaig dedicar a la patologia. D'aquesta manera vaig poder observar la dinàmica dels macròfags escumosos, que llavors escapaven a l'anàlisi citomètrica. És per aquest motiu que es va estroncar el meu retorn a la Colorado

State University, però vaig poder generar un nou enfocament de la tuberculosi experimental.

L'aproximació al capital privat va venir també forçat per les circumstàncies quan, després de presentar un projecte a una convocatòria pública en què plantejàvem la liposomació de fàrmacs tuberculosos en col·laboració amb l'empresa Transtecnics, el projecte fou denegat. Immediatament després, una persona que no tenia res a veure amb el projecte va interessar-s'hi i va trucar al Dr. Vicenç Ausina, i ens va quedar clar que s'havia trencat la confidencialitat i que s'havia filtrat. Aquí va començar el meu recel amb les institucions públiques.

Per això no vaig presentar el disseny de la RUTI a cap convocatòria pública. Ho vaig fer directament a en Pepe Martínez. Influït per la seva estada als EUA, volia invertir en transferència de tecnologia, muntant la seva pròpia empresa tecnològica. No li va costar gaire subvencionar els primers experiments amb la RUTI, i generar el primordi d'Archivel Farma. Aquí s'hi va enredar la meva dona, la Isabel Amat, que va deixar l'empresa privada per participar en la sistematització de la producció de la RUTI, i en l'establiment de les seves especificacions, fet que ha estat clau en desenvolupament industrial posterior.

A partir d'aquest impuls vaig entrar en el món de la transferència tecnològica, quan encara no en parlava ningú. Això m'ha evitat, per conflicte d'interessos, haver d'agafar càrrecs de massa responsabilitat al si de l'Institut Germans Trias i Pujol. D'aquesta manera m'he pogut dedicar a temps complert a la feina que més m'agrada. Sense voler-ho, he seguit l'estela del gran Richard Feynman i la seva fórmula per fer-se l'inútil en els temes burocràtics i poder dedicar-se a la física: «que ho faci en George!»

Segurament a la Colorado State University hagués tingut una carrera molt més plaent, amb més recursos, més com m'imaginava una vida d'investigador, només centrada en la recerca bàsica. Però vaig escollir viure a Catalunya, i pertanyent a l'Estat Espanyol on la recerca no és dins les prioritats estratègiques del govern. Només cal veure com la despesa s'ha reduït fins a un terç entre el 2008 i el 2016, exactament de 6.000 a 2.000 milions. És veritat que hem patit una crisi molt dura. Ara bé, els països on creuen en la recerca, n'han augmentat la dotació. I no parlen de despesa, parlen d'inversió. Acostumat a fer la viu-viu, gràcies a la transferència tecnològica, me n'he pogut sortir prou bé. Sobretot tenint en compte el camp escollit, la tuberculosi, una malaltia oblidada i estigmatitzada.

Puc fer un paral·lelisme entre la meva activitat amb un partit de rugbi etern, on es tracta constantment de protegir la teva recerca, el teu producte, perquè arribi al mercat, o sigui traspasar la línia d'assaig. Per això constantment cal guanyar iardes. Una feina feixuga. I de tant en tant has de fer una «puntada a seguir». El baló surt volant i no necessàriament restarà al teu poder. És fàcil fer un paral·lelisme amb la transferència tecnològica als EUA, associant-la al futbol americà: tot planejat, tot mil·limetrat, tothom ben equipat, accions ràpides i precises...

Potser és per això que ens deixem perdre molt talent. Els alumnes més intel·ligents ja veuen que el nostre ambient de recerca és massa dur. És dur a tot arreu, és veritat. Als EUA pocs «autòctons» s'hi dediquen, la majoria son nouvinguts. Però a casa nostra es requereix ser un «burro de càrrega». La meva primera targeta de presentació, per part encunyada segons el Dr. Albert Pahissa.



❧ 13. AGRAÏMENTS

Als meus pare, la Conxita i el Marian, que malgrat no entendre gaire bé perquè arruïnava la meva carrera com a metge, van entendre la meva passió i la van compartir i hi van donar suport. Als meus pares polítics, la Tecla i el Josep, pel seu acolliment i pel seu exemple acadèmic. A la Isabel, que m'estima tant que es capaç de suportar els meus silencis i els meus neguits i angoixes, i que mai no ha dubtat a donar suport als meus projectes, i fins i tot fer-los seus i fer-los més grans. Al Jaume, etern mestre emprenedor, pels seus bons consells i el seu suport fora mida. Als meus fills i filla, Pol, Lluç i Agnès, que han hagut de pujar amb un pare prou especial i enfeinat... segurament no es dedicaran a la recerca, però sí que faran alguna cosa amb prou passió. Als meu germans, l'Assum i el Valen, per tot el que hem viscut, perquè ens hem entès i fet costat. A la Mercè per compartir projectes i ajudar-me en aquesta memòria. Al Rafa pel seu interès en tot el que faig, en Joan, pel seu silenci còmplices, la Gemma per la seva tranquil·litat, la Vane pel seu entusiasme, el Modest per la seva anàlisi.

A tots els integrants de la UTE, especialment la Cris, autèntica mà dreta, que ha viscut tota aquesta història en primera persona, i m'ha fet tant de costat, en els èxits i les derrotes. A en Jorge, quasi tan vell com jo a la UTE, el gran puntal a l'estabulari, amb qui he compartit tantes angoixes i triomfs. A l'Hospital i Institut Germans Trias i Pujol ple de gent amigable i col·laboradora; el grup MOSIMBIO de la UPF, especialment a la Clara, tots els integrants d'Archivel Farma, per fer possible la RUTI, i tots els suporters de Manremyc.



❧ 14. BIBLIOGRAFIA

1. Stead WW. Pathogenesis of a first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man: recrudescence of residuals of the primary infection or exogenous reinfection? *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1967 May [cited 2016 Feb 12];95(5):729–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4960690>
2. Canetti G. The tubercle bacillus in the pulmonary lesion of man. New York, NY: Springer Publishing Company; 1955.
3. Cardona P-J. The key role of exudative lesions and their encapsulation: lessons learned from the pathology of human pulmonary tuberculosis. *Front Microbiol* [Internet]. 2015 Jun 16 [cited 2017 Feb 12];6:612. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26136741>
4. Cardona P-J. Reactivation or reinfection in adult tuberculosis: Is that the question? *Int J Mycobacteriology*. 2016;5(4).
5. DOCK W. Effect of posture in alveolar gas tension in tuberculosis: explanation for favored sites of chronic pulmonary lesions. *AMA Arch Intern Med* [Internet]. 1954 Nov [cited 2015 Oct 13];94(5):700–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13206452>
6. Murray JF. The structure and function of the lung [Review article. 2010: The Year of the Lung. Series editor: John F. Murray]. [cited 2018 Jun 26]; Available from: <http://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2010/00000014/00000004/art00004;jsessionid=1qkenpenoqgue.x-ic-live-03>

7. Wayne LG, Sohaskey CD. Nonreplicating persistence of mycobacterium tuberculosis. *Annu Rev Microbiol* [Internet]. 2001 Jan [cited 2016 May 27];55:139–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11544352>
8. Paulson T. Epidemiology: A mortal foe. *Nature* [Internet]. 2013 Oct 10 [cited 2015 Dec 31];502(7470):S2-3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/502S2a>
9. de March i Ayuela P, Alcaide i Megías J, Salleras i Sanmartí L, Gili i Miner M. La tuberculosi a Catalunya: Informe. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social; 1983.
10. Cardona PJ. La tuberculosi? No s'havia eradicat? Cent anys del bacteri més persistent. *Treballs la Soc Catalana Biol* [Internet]. 2013 [cited 2018 May 17];64:9–18. Available from: <https://publicacions.iec.cat/repository/pdf/00000202/00000020.pdf>
11. Domingo i Sanjuán P. La glacivacuna BCG en la vacunació antituberculosa indiscriminada. *Treballs la Soc Catalana Biol* [Internet]. 1962;18. Available from: <https://www.raco.cat/index.php/TreballsSCBiologia/article/view/237872/320132>
12. Orcau i Palau À, Martín i Sánchez M, Sentis i Fuster A, García de la Olalla P, Caylà i Buqueras JA. La tuberculosi a Barcelona. Informe 2015. Programa de prevenció i control de la tuberculosi de Barcelona. Barcelona; 2017.
13. Orme I. Cellular and genetic mechanisms underlying susceptibility of animal models to tuberculosis infection. *Novartis Found Symp* [Internet]. 1998 [cited 2018 May 17];217:112-7; discussion 117-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9949804>
14. Rhoades ER, Frank AA, Orme IM. Progression of chronic pulmonary tuberculosis in mice aerogenically infected with

- virulent *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuber Lung Dis* [Internet]. 1997 [cited 2018 May 17];78(1):57–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9666963>
15. Cáceres N, Tapia G, Ojanguren I, Altare F, Gil O, Pinto S, et al. Evolution of foamy macrophages in the pulmonary granulomas of experimental tuberculosis models. *Tuberculosis* [Internet]. 2009 Mar [cited 2015 Oct 13];89(2):175–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19110471>
 16. Peyron P, Vaubourgeix J, Poquet Y, Levillain F, Botanch C, Bardou F, et al. Foamy macrophages from tuberculous patients' granulomas constitute a nutrient-rich reservoir for *M. tuberculosis* persistence. *PLoS Pathog*. 2008;4(11):1–14.
 17. Russell DG, Cardona P-J, Kim M-J, Allain S, Altare F. Foamy macrophages and the progression of the human tuberculosis granuloma. *Nat Immunol* [Internet]. 2009;10(9):943–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.1781>
 18. Cardona PJ. Robert Koch was right. Towards a new interpretation of tuberculin therapy | Robert Koch tenía razón. Hacia una nueva interpretación de la terapia con tuberculina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24(6).
 19. Vilaplana C, Cardona PJ. Tuberculin immunotherapy: its history and lessons to be learned. *Microbes Infect*. 2010;12(2):99–105.
 20. Cardona PJ, Llatjós R, Gordillo S, Díaz J, Viñado B, Ariza A, et al. Towards a “human-like” model of tuberculosis: intranasal inoculation of LPS induces intragranulomatous lung necrosis in mice infected aerogenically with *Mycobacterium tuberculosis*. *Scand J Immunol* [Internet]. 2001 Jan [cited 2015 Oct 13];53(1):65–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11169208>

21. Cardona P-J. A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection. *Infection*. 2009;37(2).
22. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 1999 Oct [cited 2015 Dec 21];3(10):847–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10524579>
23. Cardona PJ. RUTI: A new chance to shorten the treatment of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis*. 2006;86(3–4 SPEC. ISS.):273–89.
24. Cardona P-J. Revisiting the Natural History of Tuberculosis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* [Internet]. 2010 Jan 5 [cited 2015 Oct 13];58(1):7–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20049645>
25. Bru A, Cardona P-J. Mathematical Modeling of Tuberculosis Bacillary Counts and Cellular Populations in the Organs of Infected Mice. *Pai M, editor. PLoS One* [Internet]. 2010 Sep 23 [cited 2015 Oct 13];5(9):e12985. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2944881&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
26. Cardona P-J. The Progress of Therapeutic Vaccination with Regard to Tuberculosis. *Front Microbiol* [Internet]. 2016 [cited 2017 Feb 16];7:1536. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27733848>
27. Kaufmann SHE, Evans TG, Hanekom WA. Tuberculosis vaccines: time for a global strategy. *Sci Transl Med* [Internet]. 2015 Feb 25 [cited 2015 Dec 21];7(276):276fs8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25717094>
28. Guirado E, Amat I, Gil O, Díaz J, Arcos V, Caceres N, et al. Passive serum therapy with polyclonal antibodies against *Mycobacterium tuberculosis* protects against post-c-

- hemotherapy relapse of tuberculosis infection in SCID mice. *Microbes Infect* [Internet]. 2006 Apr [cited 2015 Oct 13];8(5):1252–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702016>
29. Domingo M, Gil O, Serrano E, Guirado E, Nofrarias M, Grassa M, et al. Effectiveness and Safety of a Treatment Regimen Based on Isoniazid Plus Vaccination with *Mycobacterium tuberculosis* cells' Fragments: Field-Study with Naturally *Mycobacterium caprae* -Infected Goats. *Scand J Immunol* [Internet]. 2009 Jun [cited 2015 Oct 13];69(6):500–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19439010>
 30. Macklem PT. Act of breathing: the ventilatory pump. In: Hamid Q, Shannon J, Martin J, editors. *Pysiologic Basis of Respiratory Disease*. Hamilton: BC Decker Inc; 2005. p. 61–7.
 31. Grosset J. *Mycobacterium tuberculosis* in the extracellular compartment: an underestimated adversary. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2003 Mar [cited 2015 Nov 16];47(3):833–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=149338&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 32. Cardona P-J. A spotlight on liquefaction: evidence from clinical settings and experimental models in tuberculosis. *Clin Dev Immunol* [Internet]. 2011;2011:868246. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3061317&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 33. Casadevall A, Pirofski L. The damage-response framework of microbial pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2003 Oct [cited 2016 Oct 18];1(1):17–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15040176>

34. Dannenberg AMJ. Pathogenesis of human pulmonary tuberculosis. Insights from the rabbit model. First Edit. Washington, DC: ASM Press; 2006. 453 p.
35. Vilaplana C, Marzo E, Tapia G, Diaz J, Garcia V, Cardona P-J. Ibuprofen Therapy Resulted in Significantly Decreased Tissue Bacillary Loads and Increased Survival in a New Murine Experimental Model of Active Tuberculosis. *J Infect Dis* [Internet]. 2013 Jul 15 [cited 2017 Feb 12];208(2):199–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23564636>
36. MEDLAR EM. The behavior of pulmonary tuberculous lesions; a pathological study. *Am Rev Tuberc* [Internet]. 1955 Mar [cited 2015 Dec 4];71(3, Part 2):1–244. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14350209>
37. Cardona P-J. The key role of exudative lesions and their encapsulation: lessons learned from the pathology of human pulmonary tuberculosis. *Front Microbiol* [Internet]. 2015;6:612. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4468931&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
38. Vilaplana C, Prats C, Marzo E, Barril C, Vegué M, Diaz J, et al. To Achieve an Earlier IFN- γ Response Is Not Sufficient to Control Mycobacterium tuberculosis Infection in Mice. Karakousis PC, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jun 24 [cited 2015 Oct 13];9(6):e100830. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4069189&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
39. Caceres N, Llopis I, Marzo E, Prats C, Vilaplana C, de Viedma DG, et al. Low Dose Aerosol Fitness at the Innate Phase of Murine Infection Better Predicts Virulence amongst Clinical Strains of Mycobacterium tuberculosis. Heimesaat MM, editor. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jan 3 [cited 2015

- Oct 13];7(1):e29010. Available from: <http://www.pubmed-central.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3250398&tool=pm-centrez&rendertype=abstract>
40. Prats C, Vilaplana C, Valls J, Marzo-Escartín E, Cardona P-J, Lopez D. Local inflammation, dissemination and coalescence of lesions are key for the progression towards active tuberculosis: the bubble model. *Front Microbiol* [Internet]. 2016 [cited 2016 Jan 28];7. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2016.00033/abstract>
41. Cardona P-J. What We Have Learned and What We Have Missed in Tuberculosis Pathophysiology for a New Vaccine Design: Searching for the “Pink Swan.” *Front Immunol* [Internet]. 2017 May 15 [cited 2018 Jun 26];8:556. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28555137>
42. Cardona P-J, Prats C. The Small Breathing Amplitude at the Upper Lobes Favors the Attraction of Polymorphonuclear Neutrophils to Mycobacterium tuberculosis Lesions and Helps to Understand the Evolution toward Active Disease in An Individual-Based Model. *Front Microbiol* [Internet]. 2016 Mar 29 [cited 2017 Feb 12];7:354. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27065951>



Discurs de resposta

Excm. Sr. Dr. Emili Gironella Masgrau

Amb la vènia

Excel·lentíssim Sr. President de la Reial Acadèmia Europea de Doctors

Excel·lentíssims Srs. Acadèmics

Il·lustríssimes Autoritats

Senyores i Senyors

Amics tots

És un gran honor per mi que el President de la Reial Acadèmia Europea de Doctors, l'Excel·lentíssim Sr. Dr. Dr. Alfredo Rocafort Nicolau, m'hagi designat per realitzar la contestació al discurs d'ingrés de l'Excel·lentíssim Sr. Dr. Pere-Joan Cardona Iglesias com a nou Acadèmic d'aquesta docta casa. Moltes gràcies, Sr. President per tan alta i immerescuda distinció.

Complir amb aquest deure és per a mi una satisfacció personal perquè he estat el mentor del nou acadèmic, i quan en el seu moment ho vaig proposar ho vaig fer perquè tenia molt clar qui era i el seu currículum.

Per a aquells de Vostès que no hagin assistit mai a un acte d'aquestes característiques, els informo que és costum que el discurs de contestació sigui molt més curt que el discurs d'ingrés del nou recipiendari -perquè el protagonista del dia és evidentment el nou acadèmic-, i es divideix en dues parts clarament diferenciades:

1. Primer es posen en relleu els aspectes més destacats del currículum vitae del nou acadèmic (el que s'anomena *laudatio*), destacant les seves facetes personals i la seva trajectòria professional.

2. Segon es glosen els aspectes i punts més significatius del seu discurs d'ingrés.

Per tant, seguint la tradició, a continuació compliré amb aquesta escomesa.

Laudatio

El nou acadèmic va néixer a Manresa el 14 d'abril de 1967, per tant té 51 anys, cursant els estudis primaris i secundaris a la seva ciutat natal.

Formació universitària

La seva formació universitària la va fer íntegrament a la Universitat Autònoma de Barcelona, obtenint les següents titulacions:

- 1º. Llicenciat en Medicina i Cirurgia l'any 1992.
- 2º. Especialista MIR (FSE) en Microbiologia i Parasitologia l'any 1997.
- 3º. Doctor en Medicina (Departament de Microbiologia i Genètica) l'any 1999.
- 4º. Màster en Ciència i Benestar Animal de Laboratori l'any 2006.

Fa fer una estada de 6 mesos de duració a la Colorado State University, a Fort Collins als Estats Units d'Amèrica, l'any 1995 pel seu doctorat, quan va anar a fer el seu aprenentatge amb el Dr. Ian Orme.

Una petita anècdota sobre aquest viatge. El nou acadèmic no sàvia quin aspecte tènia el Dr. Orme. Només tènia la referencia d'un article d'un llibre que acabava de publicar-se. A l'article es veia un investigador manipulant un aparell d'inoculació del bacil de la tuberculosi i recordava aquella imatge.

Quan va arribar a l'aeroport de Denver, a Colorado, el va venir a buscar un home tot enfadat (el vol s'havia endarrerit molt), vestit molt "casual", que de seguida li va agafar la maleta. L'home estava molt empipat i no parava de dir penjaments sobre el funcionament de l'aeroport, on feien pagar per entrar-hi, entre d'altres qüestions. A mig camí cap a Fort Collins, li va explicar que el portaria al motel que hi havia davant del campus de la Universitat, a l'espera que trobés una habitació de lloguer. En aquell moment va explicar que sort hi havia de la "Jenny", que treballava molt bé.

La Jenny era la secretària del Dr. Ian Orme, que ell coneixia gràcies als faxos que s'havien intercanviat. El nou acadèmic va pensar que per fi s'assabentaria de qui era aquell personatge que l'acompanyava i li va demanar: "Ah! O sigui que coneix a la Jenny?".

I de seguida li va contestar furibund: és clar! És la meva secretària! Qui et pensaves que era jo, el xofer?

Resultava que l'investigador fotografiat a l'article esmentat era el seu tècnic de laboratori, l'Alan Roberts.

A partir de llavors, el Dr. Ian Orme no va parar d'explicar a tothom que el recipiendari l'havia confós amb un xofer. O sigui Pere-Joan que la teva tarja de presentació fou horrorosa!

Aquella planxa va ser un bon argument per fer-ne més endavant una novel·la, convenientment emmascarada. La novel·la

és diu “Idrisa, em dic Idrisa”, i fou guardonada amb el Premi “Pere Calders” de Narrativa, l’any 1998.

Evolució acadèmica i professional

- Residència MIR en Microbiologia Clínica
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Anys 1994-1997
- Investigador becari
Fundació Institut d’Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Anys 2002-2007
- Investigador del Fondo de Investigación Sanitaria
Fundació Institut d’Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Anys 1998-2001
- Director científic
Empresa Archivel Farma, S.L. Anys 2005-2013
- Coordinador
Estabulari d’Experimentació Animal, Institut Germans Trias i Pujol. Anys 2002-2016
- President del Consell d’Administració
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). 04/2017-03/2018
- Cap de la Unitat de Tuberculosi Experimental
Fundació Institut d’Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Data d’inici 1997
- Investigador Sènior
Fundació Institut d’Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Data d’inici 2008

- Director
Manresana de Mico-bacteriologia, S.L. Data d'inici 2013
- Coordinador d'àrea per a empreses i transferència de Coneixement
Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca. Data d'inici 04/2015
- Cap del grup CB06/06/0031
Centre de Recerca Biomèdica en Xarxa-Malalties Infeccioses (CIBERES). Data d'inici 09/2016
- Director científic
Centre de Medicina Comparativa i Bio-imatge. Data d'inici 10/2016
- Professor Agregat
Universitat Autònoma de Barcelona (Departament de Microbiologia i Genètica). Data d'inici 01/2017

Resum trajectòria Professional

El recipiendari és metge, especialista via MIR en Microbiologia i Parasitologia, investigador i cap de la Unitat de Tuberculosi Experimental de la Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol de Badalona.

El professor Cardona és un expert mundialment reconegut en l'estudi de la tuberculosi des d'un punt de vista immuno-patogènic usant models "in vitro", "in vivo" i "in silico". Amb més de 20 anys de trajectòria científica, és autor de diferents hipòtesis per explicar la generació de la malaltia activa a partir de la infecció latent.

Com investigador, és una persona molt curiosa en el inacabable camp de les ciències de la salut, és a dir, és d'aquells que només creuen i accepten allò que l'experiència demostra d'una manera raonable, motiu pel qual ha desafiat moltes de les convencions científiques imperants en el món de la tuberculosi, exposant noves idees que han resultat tan certes com revolucionàries pel seu camp.

Sempre des d'un punt de vista científic, ha tractat d'integrar nous conceptes, disciplines i enfocaments originals per entendre tant la infecció com la malaltia activa (tuberculosi). Va proposar una nova hipòtesi (l'anomenada "Hipòtesi Dinàmica") per explicar la infecció tuberculosa latent, per tal d'integrar la malaltia humana fisiològica i clínica i els aspectes patològics i microbiològics de la malaltia de la tuberculosi.

Va ser l'inventor de la primera vacuna terapèutica contra la tuberculosi (RUTI, que ha finalitzat un assaig clínic de Fase II) i fundador de l'spin-off que la desenvolupa (l'empresa Archivel Farma, S.L.), de la qual va ser director científic durant 8 anys fins al 2013. Ha participat activament en 7 patents europees empra-des a diversos països. Des del 2013 és professor agregat i en el 2015 va rebre l'acreditació de Recerca Avançada per l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Des del 2013 és soci fundador i director executiu (CEO) de la Spin-Off Manresana Mico-bacteriologia, S.L., creada amb la finalitat de desenvolupar i explotar la patent PCT/ÉS2013/000145 (propietat de la Fundació de l'Institut Germans Trias i Pujol i de la CIBER Malalties Respiratòries) de la qual és inventor.

Ja de petit tenia la curiositat pròpia d'un investigador. En efecte, sempre li demanava al seu pare que li compres un microscopi

per realitzar les seves anàlisis. El pare va decidir comprar-li una bicicleta, que considerava una joguina més pròpia de la seva edat, però després de donar-li molt la tabarra, no va tenir cap altra alternativa que comprar-li el microscopi. Veient l'enorme interès i curiositat del seu fill va decidir viatjar a Andorra per comprar-ne un de professional.

Doncs bé, al passar per la frontera fou intervingut per la Guàrdia Civil, de manera que el seu pare va decidir tornar enrere i amagar-lo millor desmuntant-lo i entaforant-lo darrera la roda de recanvi, cosa que permeté que l'objecte arribés a bon fi. Aquesta anècdota és poc "polida" per una Acadèmia, però opino que queda en una petita irregularitat prescrita, perquè parlo de l'any 1982, quan el nou acadèmic tenia 15 anys.

Producció científica

Les publicacions i documents científics i tècnics del nou acadèmic dels últims 11 anys sense comptar les dels anys anteriors al 2007 són impressionants.

El nou acadèmic ha publicat 106 articles de caràcter científic en aquest espai de temps. Cert que tots els articles els han elaborat un grup de persones, perquè cal dir que els metges tenen l'avantatge de saber treballar en equip, cosa que no succeeix en altres disciplines, però això no li resta cap mèrit.

Les revistes on s'han publicat els articles són conegudes internacionalment, d'elevat índex d'impacte, la posició de les quals en el mercat és rellevant.

Els temes dels articles publicats han estat els següents: immunologia; malalties infeccioses; ciències multidisciplinàries; microbiologia; biotecnologia i microbiologia aplicada; veterinària;

química orgànica; biologia; bioquímica i biologia molecular; medicina i recerca experimental; sistema respiratori; medicina general i interna; patologia i bioquímica. Com és pot veure, els seus articles tracten un ampli ventall de ciències.

Premis rebuts

L'Excel·lentíssim nou acadèmic ha rebut 9 premis de diversa consideració:

- Concurs literari de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona. 1991.
- Premi literari “Pere Calders” de narrativa. 1998.
- Premi extraordinari per la seva tesi doctoral del Departament de Genètica i Microbiologia de la Universitat Autònoma de Barcelona. 1999.
- VI Premi Bages de Ciències Mèdiques. Atorgat per l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears. 2000.
- Premi a l'Excel·lència Professional del Col·legi Oficial de Metges de Barcelona. 2012.
- Premi Estrella atorgat per Regió 7 de la Catalunya Central. 2012.
- Premi Bages de Cultura atorgat per Òmnium Cultural Bages. 2012.
- 1^a edició del Premi “Ramon Pla Armengol”. 2014.

- Premi a la millor comunicació presentada al XX Congrés de Metges i Biòlegs en Llengua Catalana, atorgat per la Fundació Alsina i Bofill. 2017.

Treballs presentats en congressos nacionals o internacionals

En el període comprès entre 2007 i l'actualitat en sumen 91, xifra realment elevada duent-se a terme la seva exposició a diverses ciutats espanyoles i a nombrosos països estrangers de tots els continents.

Projectes de R+D+I finançats amb convocatòries competitives d'Administracions o entitats públiques i privades

Ha participat en 22 projectes d'aquestes característiques. Aquests projectes van ser finançats per nombroses institucions, tant espanyoles com estrangeres, destacant entre les més importants, la Bill and Melinda Gates Foundation, la qual va finançar el projecte competitiu més ben dotat econòmicament.

Contractes, convenis o projectes de R+D+I no competitius amb Administracions o entitats públiques o privades

Catorze són els projectes d'aquestes característiques, finançats per diferents entitats.

Patents

El nou acadèmic ha participat en la consecució de 7 patents europees de propietat industrial i intel·lectual esteses a diversos països: 6 tracten temes relacionats amb la tuberculosi i una patent és d'una vacuna contra l'asma.

Direcció de tesis doctorals

Ha dirigit o co-dirigit 11 tesis doctorals, totes elles relacionades amb la malaltia de la tuberculosi, nou d'elles directament i dues d'elles amb altres directors.

Discurs d'ingrés

La Reial Acadèmia Europea de Doctors és una acadèmia multi-disciplinar on es possibilita l'intercanvi de coneixements entre acadèmics, una gran riquesa d'aquesta docta casa. Avui en tenim un exemple. Ingressa un eminent doctor en medicina i li contesta un auditor de comptes la formació del qual no té cap tipus de relació amb la ciència mèdica.

El nou acadèmic ha fet un discurs d'ingrés on es combinen les qüestions tècniques sobre la curació de la malaltia de la tuberculosi amb aspectes personals de la seva trajectòria professional. La part tècnica de la seva exposició és difícil d'entendre per un profà de la medicina per la terminologia emprada. L'argot utilitzat tal com la patogènesi de la tuberculosi, el concepte de reinfecció endògena, els granulomes, els macròfags escumosos, el fluid alveolar, els ganglis hiliars, la disseminació de la tuberculosi primària, la hipòtesi dinàmica, la resposta humoral, l'apoptosi, els bacils fragmentats en mono-partícules... i moltes altres expressions utilitzades en la terminologia mèdica són complexes per persones alienes a la ciència mèdica.

Considero que tres són els principals aspectes que cal assenyalar del seu discurs d'ingrés:

- 1r. Els pressupostos per inversió en recerca de l'estat espanyol han disminuït de 2008 al 2016 de 6.000 a 2.000 milions d'euros. Crec que això és una molt mala notícia,

perquè la dada revela una política de recerca llunyana a la d'un estat desenvolupat. Un país que no segueix la política de prioritzar la recerca com un dels seus objectius fonamentals no va en la bona direcció, tenint en compte que Espanya està considerada com un dels països més rics del món. Amb aquesta nefasta estratègia ha perdut tota una generació de científics i de talent.

- 2n. El bacil de la tuberculosi és caracteritzat per la seva lentitud. La tuberculosi és discreta, és un degoteig, un degoteig constant, podríem dir "tranquil" però que va actuant. Una tranquil·litat que fa que morin al voltant d'un milió i mig de persones cada any. Això fa que encara al segle XXI, el gran repte de la humanitat sigui eliminar la tuberculosi, una malaltia que en els últims 200 anys ha matat 2.000 milions de persones.
- 3r. La tuberculosi s'acompanya d'un altre fenomen: l'estigma. La tuberculosi ha quedat incrustada en el subconscient col·lectiu com una malaltia relacionada amb la pobresa, amb males condicions de vida, amb l'amuntegament i amb les presons. I això és cert.

Però també és veritat que no cal tenir cap mena de factor de risc per infectar-se amb el bacil de la tuberculosi. Tots ens podem infectar. Els factors de risc més importants són l'alcoholisme, el tabaquisme o la diabetis, així com un altre de molt important, la malnutrició, que té un efecte devastador en moltes regions del món.

Hi ha també factors d'exposició, com és estar en contacte molt de temps amb una persona malalta, especialment amb persones que viuen amb un malalt de tuberculosi a la feina o a casa seva, o les persones tancades en una presó

on hi hagi un mal control de la malaltia que faci possible el contacte reiterat amb la persona infectada.

Finalment, vull referir-me a la persona del nou acadèmic en l'àmbit professional. L'encertada definició del Dr. Albert Pahissa de "En Pere-Joan és un ruc de càrrega" i l'altra qualitat que li va afegir el Dr. Vicenç Ausina de "En Pere-Joan és un dispers mental" són definicions molt clares de la seva tasca d'investigador.

El nou acadèmic cerca, cerca i busca petroli sota les pedres per intentar trobar solucions al problema de la malaltia de la tuberculosi, aplicant una gran passió a la seva feina, element clau no només d'un bon treball, sinó també de l'excel·lència. És ben conegut de tots que només la passió pel treball pot fer que cadascun doni el millor de si mateix. Com a investigador treballa infatigablement per aconseguir-ho i, per a això, i sempre dins de la incertesa, enfoca el problema dins d'un ampli camp de possibilitats sense saber on arribarà.

Sempre he admirat a aquelles persones que treballen amb passió per intentar buscar solucions als problemes dels altres, en aquest cas a problemes de salut. El nou acadèmic n'és una d'elles que treballa per intentar el benestar comú.

I acabo ja, Excel·lentíssim Sr. President. Em consta, perquè així m'ho ha manifestat el recipiendari, que formar part de la Reial Acadèmia Europea de Doctors, és pel nou acadèmic una oportunitat per aprendre els idiomes que parlen les diferents ciències al més alt nivell.

Abans que torni a regnar el silenci entre les belles columnes d'aquest magnífic saló d'actes, atorgueu-me el privilegi i la vostra vènia per rebre oficialment al nou acadèmic.

És una gran satisfacció que la Reial Acadèmia Europea de Doctors s'enriqueixi en el dia d'avui amb l'ingrés com a acadèmic numerari del Dr. Pere-Joan Cardona Iglesias. Les seves virtuts, el seu ampli coneixement i el seu bon fer, ens aportaran, sens dubte, sàvia nova que tots sabrem valorar.

Jo, en nom d'aquesta Reial Acadèmia, felicito per la seva ciència i experiència al recipiendari -que qualifico en paraules de Quintiliano en *la seva Institutio oratòria de vir bonus*- i faig solemne ostentació de la glòria d'aquesta corporació, en rebre en el seu sí, a l'eximi acadèmic Excm. Sr. Dr. Pere-Joan Cardona Iglesias.

Amic Pere-Joan, la Reial Acadèmia Europea de Doctors et dona la benvinguda, t'obre les portes d'aquesta docta i centenària casa desitjant-te tots els acadèmics molts èxits i llarga vida.

Moltes gràcies per la seva amable atenció.



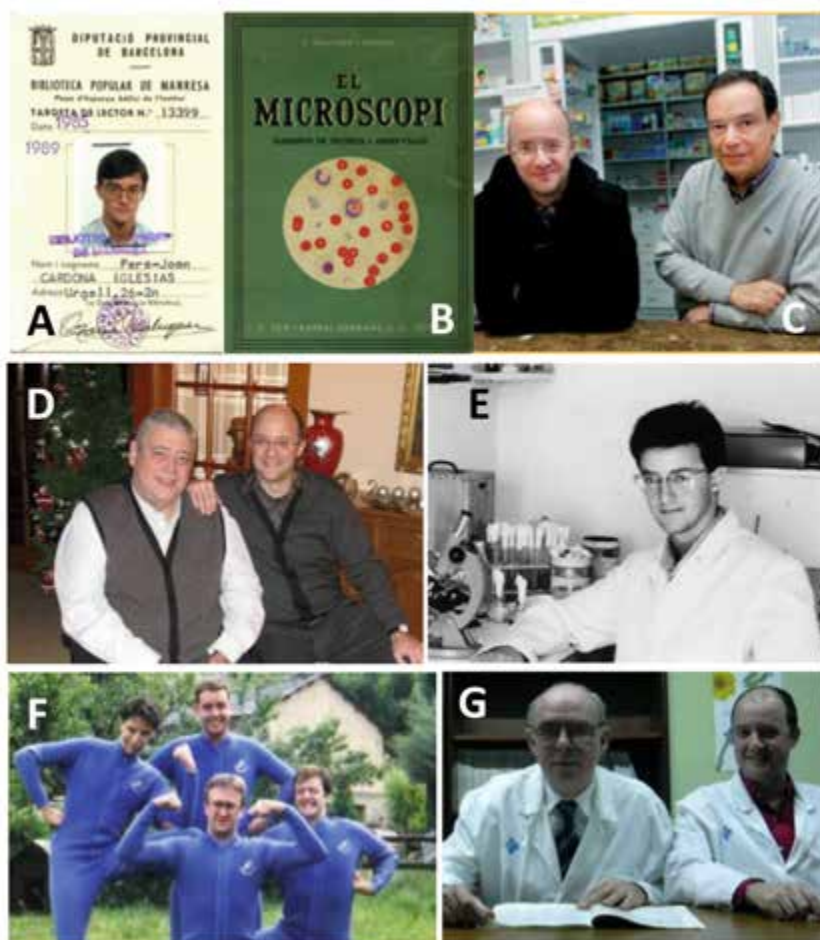


Figura 1. A) El Carnet de la Biblioteca on vaig trobar *El Microscopi* el llibre que va incitar-me a la recerca (B). C) Amb en Josep Trapé, el meu primer mentor. D) Amb l'Ernest Boquet, el meu segon mentor un any abans del seu traspàs. E) Al laboratori de casa, emulant l'Alexandre Fleming, el meu primer gran heroi científic. F) A punt de fer rafting amb els companys del Consulat Manresà, d'esquerra a dreta, en Xou-xou, l'Irakulis i en Giorge. G) Amb el Vicenç Ausina.

(Noteu pels meus canvis capil·lars que l'ordre no és cronològic).

Figure 1. A) The Library card where I found *The Microscope*, the book that spurred me to research (B). C) With Josep Trapé, my first mentor. D) With Ernest Boquet, my second mentor, a year before his death. E) In the home lab, emulating Alexandre Fleming, my first great scientific hero. F) About to go rafting with companions from the Manresa Consulate, from left to right, Xou-xou, Irakulis and Giorge. G) With Vicenç Ausina.

(Note from my hair changes that the order is not chronological).



Figura 2. A) Amb l'Ian Orme al laboratori de Fort Collins. B) Primera Imatge dins l'estabulari de l'Hospital Germans Trias i Pujol, amb en Tserxi-fill i en Jortxe.

Figure 2. A) With Ian Orme at the Fort Collins laboratory. B) First image inside the animal facility of the Germans Trias i Pujol Hospital, with Tserxi (son) and Jortxe.

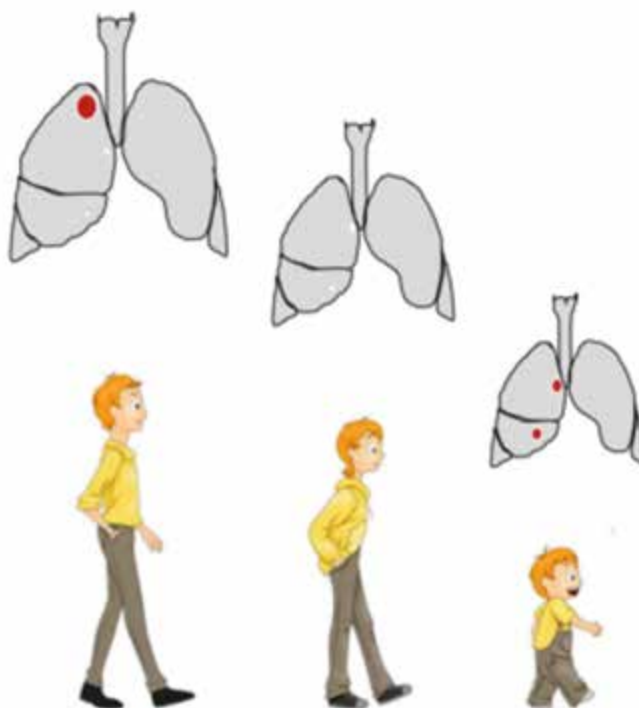


Figura 3. Teoria unitària. La TB en adults es deu a la reactivació d'una antiga lesió fruit de la disseminació d'una TB a la infantesa.

Figure 3. Unitary concept. Adult TB is due to the reactivation of an old lesion caused by the spread of a childhood TB.

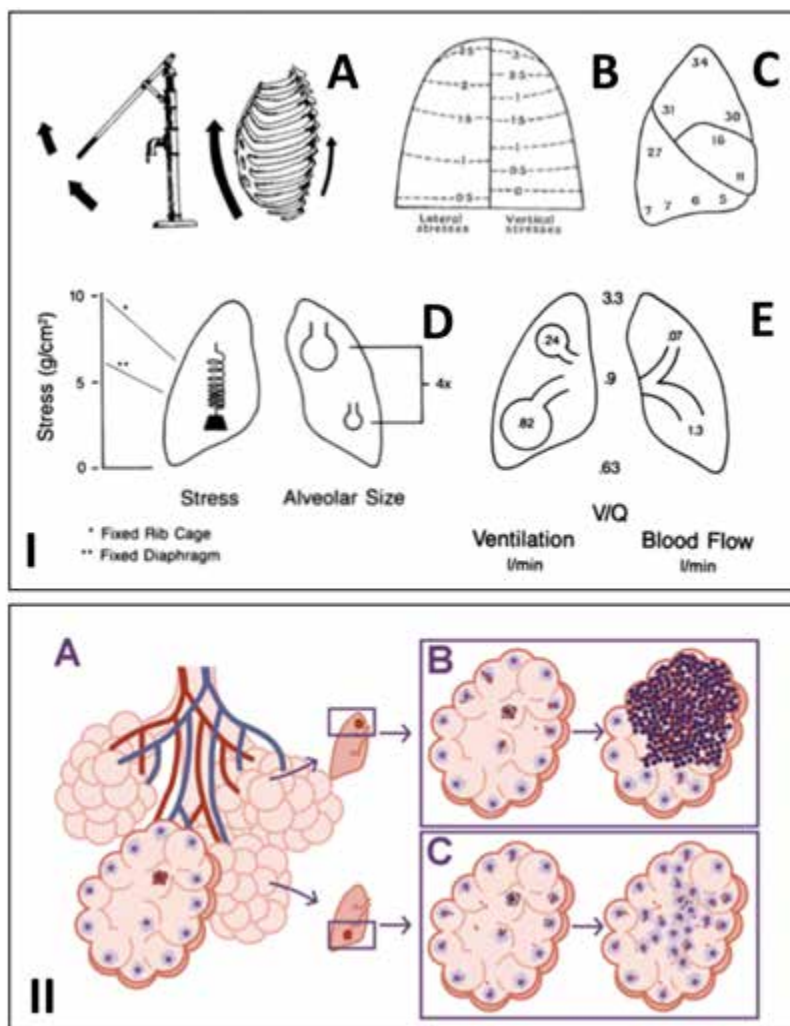


Figura 4. Susceptibilitat dels lòbuls pulmonars superiors a la TB. La imatge I mostra la fisiologia de la mecànica ventilatòria i les seves implicacions. A) esquema que mostra la mecànica, com si es tractés d'una bomba d'extracció d'aigua. Les imatges B i C mostren el grau d'estrès que provoca a les fibres del pulmó superior que es tradueix en una grandària superior dels (D) i que la ventilació sigui menor, la concentració d'O₂ augmenta i hi ha menor perfusió. A la imatge II se'n mostren les conseqüències: els macròfags del pulmó superior (B) han d'enfrontar-se a proporcions més altes de bacils i per això atrauen més neutròfils, en contraposició al que passa al pulmó inferior (C).

Figure 4. Susceptibility of upper lobes of the lung to TB. Figure I shows the physiology of the mechanism of ventilation and its implications. A) Diagram showing the mechanism, as if it were a water extraction pump. Images B and C show the degree of stress caused to the fibres of the upper lung that leads to expansion of the (D) and reduced ventilation, the concentration of O_2 increases and there is less perfusion. Figure II shows the consequences: the macrophages of the upper lung (B) have to face higher proportions of bacilli and therefore attract more neutrophils, in contrast to what happens in the lower lung (C).



Figura 5. Infografia sobre la importància de la TB. En els últims 200 anys ha matat 1.000 milions de persones. Si bé la mortalitat i la prevalença han anat davallant, la incidència es manté constant.

Figure 5. Infographic on the importance of TB. In the last 200 years it has killed 1 billion people. Although mortality and prevalence have been declining, incidence remains constant.



Figura 6. Campanya STOP TB Partnership que fa èmfasi en els dèficits en la diagnosi.
Figure 6. STOP TB Partnership campaign that emphasises deficits in diagnosis.

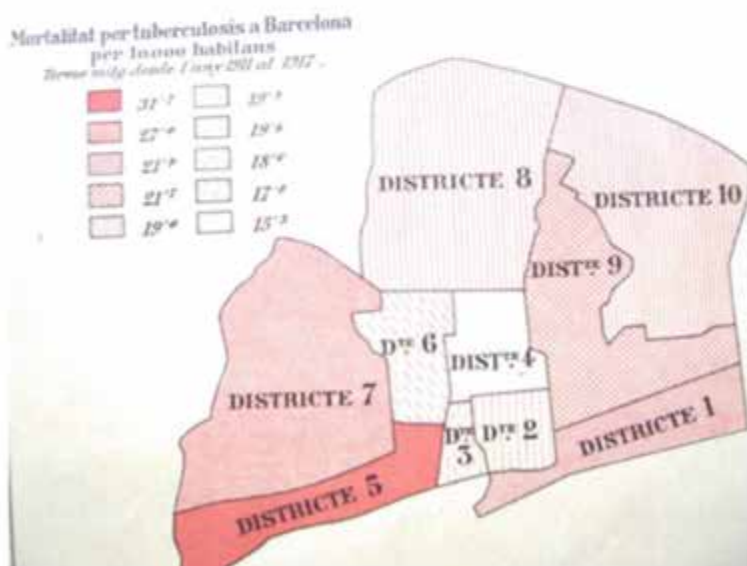
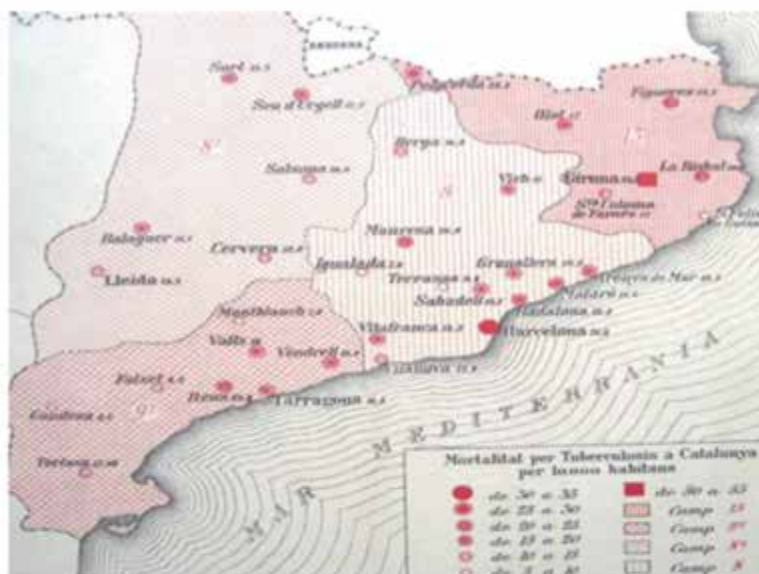


Figura 7. Mortalitat de la TB a Catalunya entre el 1911 i 1917.
 Fotos obtingudes de la tesi del Dr. Pere Miret.

Figure 7. TB mortality in Catalonia between 1911 and 1917.
 Photos obtained from the thesis of Dr. Pere Miret.



Figures 8. Grans homenots en la lluita contra la TB a Catalunya. Detall del Laboratori Municipal de Barcelona, lamentablement demolit el 1994 i l'Institut Ravetllat Pla, encara íntegre, sota la protecció de la Fundació Ramon Pla i Armengol.

Figures 8. Notable figures in the fight against TB in Catalonia. Detail of the Municipal Laboratory of Barcelona, unfortunately demolished in 1994 and the Ravetllat Pla Institute, still surviving, under the protection of the Ramon Pla i Armengol Foundation.



*Curs de fisiologia al Dispensari del carrer Radas. Asseguts: Dra. Rita Shelton, Dr. Ferrando, Dr. Sayé, Dr. Seix i Dr. de March.
Drets: Drs. Pere Domingo, Benaprés, C. Xalabarder, Ferrer Solervicens, Miralbell, Parellada i altres.*

Figura 9. La lluita contra la TB a Catalunya. Perspectiva històrica.

A) Detall del Dispensari Lluís Sayé, obra mestra del GATPAC, on es va coordinar la lluita contra la TB a Barcelona a partir del 1931.

Figure 9. The fight against TB in Catalonia. Historical perspective.

A) Detail of the Lluís Sayé Dispensary, masterpiece of the GATPAC, where the fight against TB in Barcelona was coordinated from 1931.

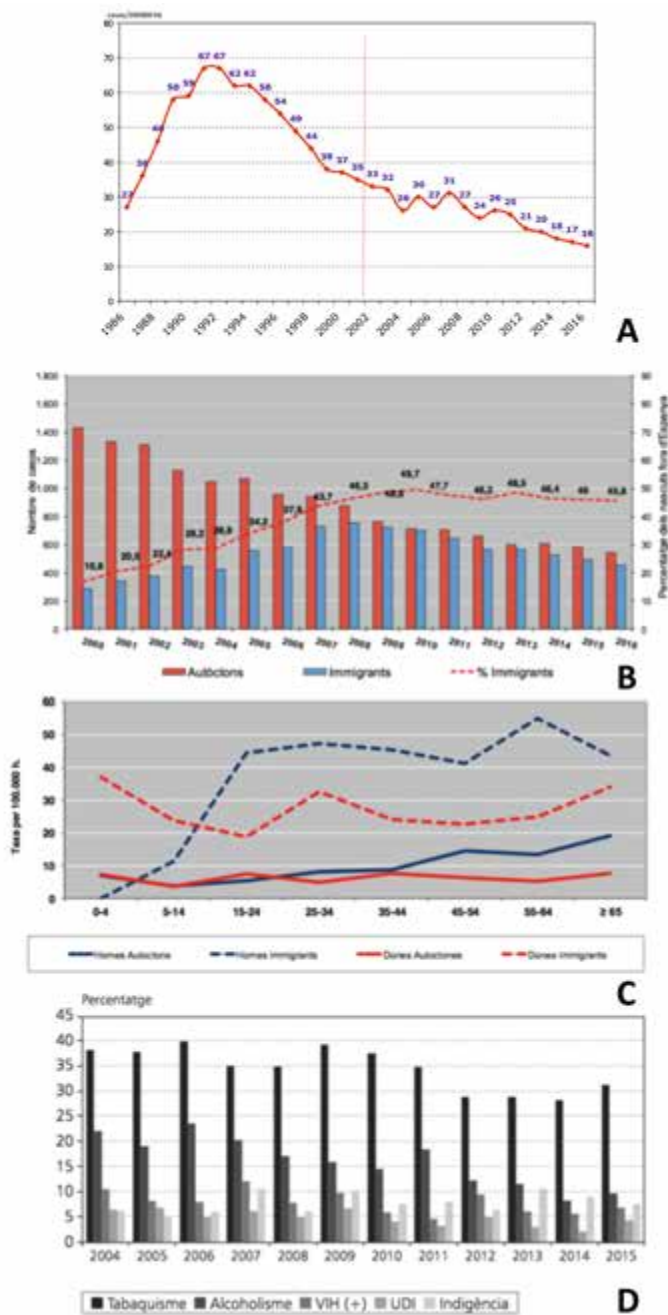
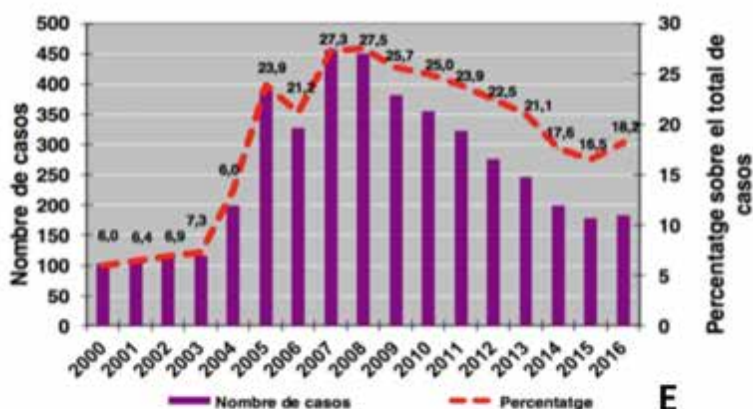
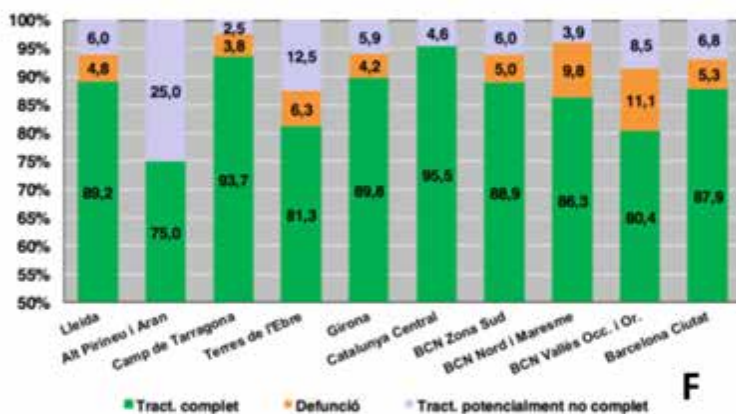


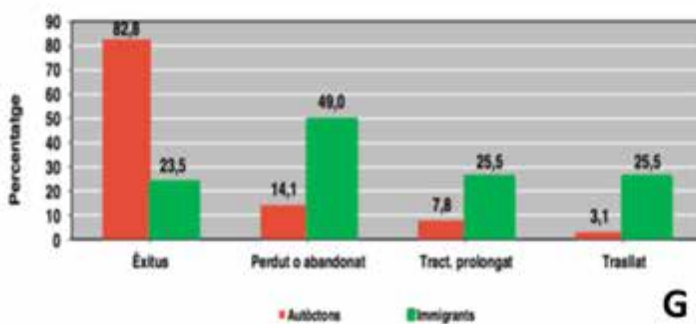
Figura 10



E



F



G

Figura11

Figures 10 i 11: Situació de la TB a Barcelona i a Catalunya. Informe 2016.

- A) Evolució de la incidència de la TB a Barcelona des del 1986. La línia vermella indica l'inici de l'ús d'antiretrovirals. B) Tenint en compte el nombre absolut de casos, la incidència de la TB és més important en els pacients nascuts a l'Estat Espanyol. C) Segons l'edat, la incidència creix amb l'edat en els nascuts dins l'Estat Espanyol, mentre que en els migrants la incidència és alta a partir dels 15 anys. En tots els casos hi ha més incidència en el sexe masculí. D) Pel que fa als factors de risc destaca el tabaquisme i el descens de l'alcoholisme entre els anys 2004 i 2015.
- E) A Catalunya, l'anàlisi de la precarietat social entre el 2000-2016, entesa com els casos amb família desestructurada, sense domicili fix, que viuen a la presó o que són immigrants recents (i d'acord amb la nova forma de registre que va entrar en vigor el 2005) mostra un decreixement des del 2007, que ha experimentant un repunt el 2016.
- F) Seguiment del tractament segons les diferents comarques. G) Els motius de l'incompliment del tractament segons el lloc de naixement (2015).

Figures 10 and 11: Situation of TB in Barcelona and Catalonia. 2016 Report.

- A) Evolution of the incidence of TB in Barcelona since 1986. The red line indicates the beginning of the use of antiretrovirals. B) Taking into account the total number of cases, the incidence of TB is higher in patients born in Spain. C) Depending on age, the incidence increases with age in those born in Spain, while in immigrants the incidence is high after the age of 15. In all cases there is more incidence in males. D) With regard to risk factors, smoking and the decline in alcoholism between the years 2004 and 2015 stand out.
- E) In Catalonia, the analysis of social vulnerability from 2000 to 2016, understood as cases with a dysfunctional family, of no fixed abode, living in prison or recent immigrants (and in accordance with the new form of register that came into effect in 2005), shows a decrease since 2007, but which experienced a rise in 2016.
- F) Continuation of treatment according to the different counties.
- G) Reasons for treatment noncompliance according to the place of birth (2015).

CARTAS DE LOS LECTORES

Contra la tuberculosis

Al rey don Juan Carlos se le extirpó el pasado día 8 de mayo un nódulo de 19 x 12 mm, calcificado, en el que se le apreciaron cambios morfológicos por PET-TAC, situado en región apical del lóbulo superior del pulmón derecho. Los análisis anatomopatológicos posteriores descartaron de forma definitiva la presencia de células malignas en el nódulo extirpado y confirmaban el origen inflamatorio crónico granulomatoso sobre una lesión cicatricial fibrosa y calcificada antigua. En algún medio también se detallaba que se quería descartar su posible etiología infecciosa.

En un país como España, donde la incidencia de tuberculosis es todavía de las más altas de la Unión Europea, la primera sospe-

cha diagnóstica ante este cuadro es el de infección por *Mycobacterium tuberculosis*, más aún teniendo en cuenta la avanzada edad del paciente, en que la prevalencia de esta infección puede elevarse hasta el 80%. No perdamos de nuevo la oportunidad para dar visibilidad y prioridad en la lucha contra una infección tan antigua como la misma especie humana y que todavía causa dos millones de muertos anuales e infecta a un tercio de la población.

PERE-JOAN CARDONA

jefe de la unidad de tuberculosis
experimental del Institut Germans
Trias i Pujol

Figura 12. Visibilitat de la TB. Carta enviada a La Vanguardia el 17 de maig de 2010, hipotetitzant la possible TB del llavors Rei Joan Carles I i la necessitat de fer-ho públic.

Figure 12. Visibility of TB. Letter sent to La Vanguardia on May 17, 2010, hypothesising the possible TB of the then King Juan Carlos I and the need to make it public.

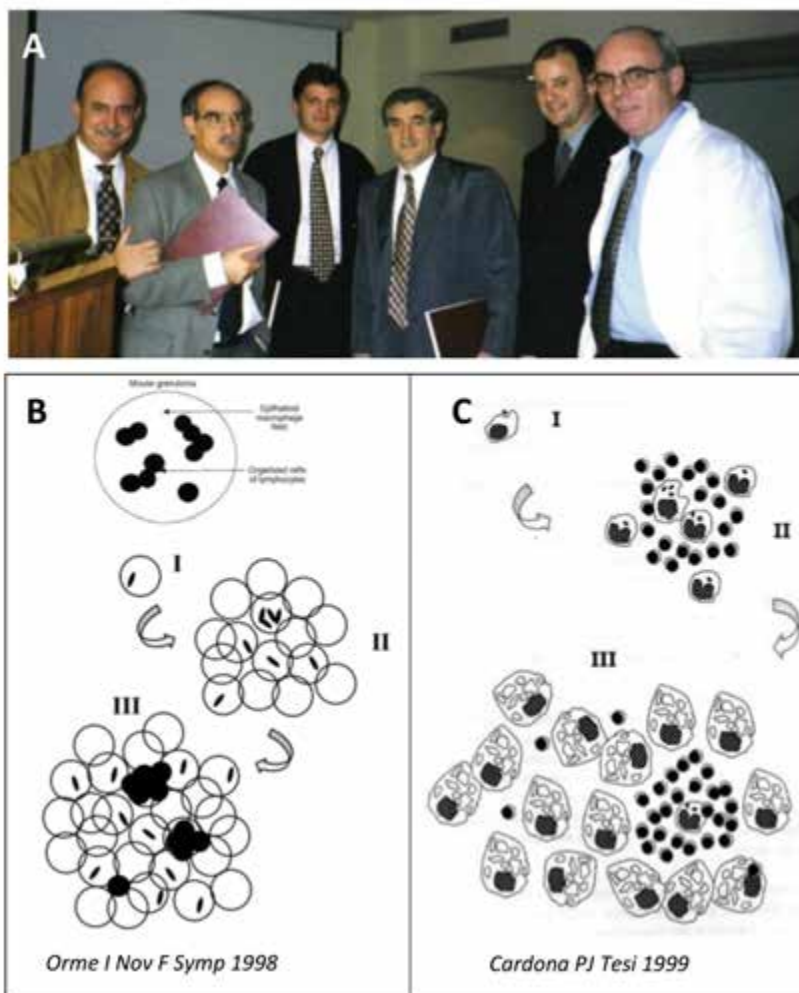


Figura 13: A) El dia del meu doctorat, amb els membres del tribunal. D'esquerra a dreta n'Albert Pahissa, en Javier Ariza en Joan Gavalrà, en Guillem Prats i en Vicenç Ausina. B) Esquema publicat per l'Ian Orme sobre l'ordenació dels granulomes. Primer s'infectaven els macròfags alveolars i posteriorment entraven els limfòcits. C) Interpretació de les meves observacions. Els limfòcits envoltaven els macròfags, que en envellir-se es tornaven en macròfags escumosos i marxaven del granuloma, infectats.

Figure 13: A) The day of my PhD, with the members of the committee. From left to right, Albert Pahissa, Javier Ariza, Joan Gavalrà, Guillem Prats and Vicenç Ausina. B) Diagram published by Ian Orme on the sequence of granulomas. First the alveolar macrophages were infected and subsequently the lymphocytes entered. C) Interpretation of my observations (C). The lymphocytes surrounded the macrophages, which on ageing turned into foamy macrophages and left the granuloma, infected.

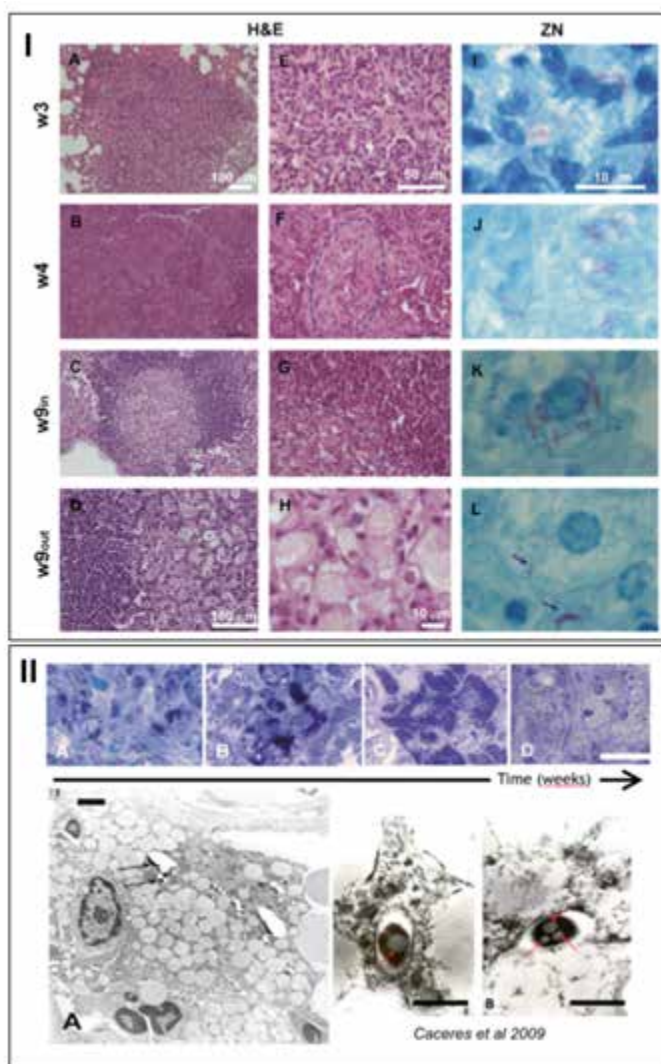


Figura 14. Els macròfags escumosos i la seva relació amb el granuloma i el bacil *Mtb*. A la imatge I fotos en microscòpia òptica amb tincions de Hematoxilina-eosina i Ziehl Nielsen en què es mostra la seva abundància a nivell perifèric a la fase crònica de la infecció (setmana 9), i on se'n poden veure alguns d'infectats. A la figura II evolució dels macròfags escumosos en què es poden tenir en blau de toluidina els cossos lipídics, fins que finalment la seva composició majoritària en colesterol es fan incoloros (A a D). En blanc i negre un macròfag escumós i dos detalls de la imatge En què es poden veure bacils d'*Mtb* amb inclusions lipídiques (marcades amb una fletxa vermella), que mostren el seu estat de latència.

Figure 14: Foamy macrophages and their relationship with the granuloma and the *Mtb* bacillus. In image I, optical microscope photos with hematoxylin-eosin and Ziehl-Neelsen staining showing their abundance at the peripheral level in the chronic phase of the infection (week 9), where some of the infected ones can be seen . In Figure II, the evolution of the foamy macrophages in which the lipids can be stained with toluidine blue, until finally their majority composition in cholesterol makes them uncoloured (A to D). In black and white, a foamy macrophage and two details of the image. In which *Mtb* bacilli with lipid inclusions (marked with a red arrow) can be seen, showing their latent state.

Towards a 'Human-like' Model of Tuberculosis: Intranasal Inoculation of LPS Induces Intragranulomatous Lung Necrosis in Mice Infected Aerogenically with *Mycobacterium tuberculosis*

F. J. CARDONA,* R. LLATJÓS,* S. GORDILLO,* J. DÍAZ,* B. VIÑADO,* A. ARIZA† & V. AUSINA*

*Unitat de Tuberculosi Experimental, Servei de Microbiologia, and †Servei d'Anatomia Patològica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyà, Spain

(Received 11 July 2000; Accepted in revised form 18 October 2000)

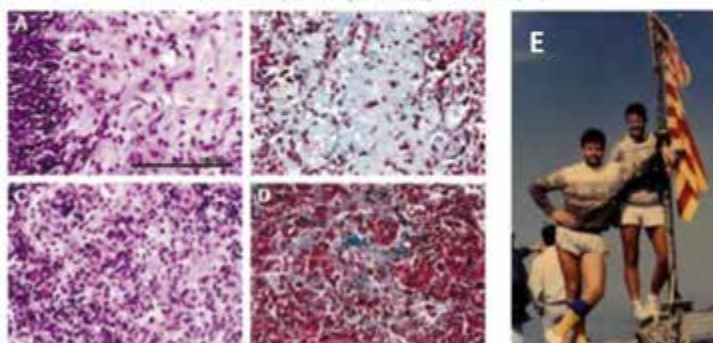


Figura 15. Primer article on es reproduïa la necrosi intragranulomatosa instil·lant LPS, inspirat pel fenomen d'Schwartzman. A i B) mostren l'efecte de la instil·lació de LPS, en contraposició a l'estructura natural del granuloma (C i D). Aquesta observació fou decisiva per al disseny de la RUTI. Calia treure el lipoarabinomannan de la paret cel·lular de *Mtb* per no induir la necrosi intragranulomatosa. E) Amb en Roger Llatjós, coronant el Puigmal quan érem estudiants de Medicina, jo a 2n i ell a 3r. Posteriorment vam coincidir quan ell era resident de Patologia a l'Hospital Germans Trias i Pujol i va col·laborar en aquest paper.

Figure 15. First article where LPS-induced intragranulomatous necrosis was obtained, inspired by the Shwartzman phenomenon. A and B) show the effect of the instillation of LPS, in contrast to the natural structure of the granuloma (C and D). This observation was decisive for the design of RUTI. It was necessary to remove the lipoarabinomannan from the cell wall of *Mtb* in order not to induce intragranulomatous necrosis. E) With Roger Llatjós, reaching the summit of Puigmal when we were medical students, me 2nd and him 3rd. Later we met again when he was a pathology resident at the Germans Trias i Pujol Hospital and he collaborated on this paper.

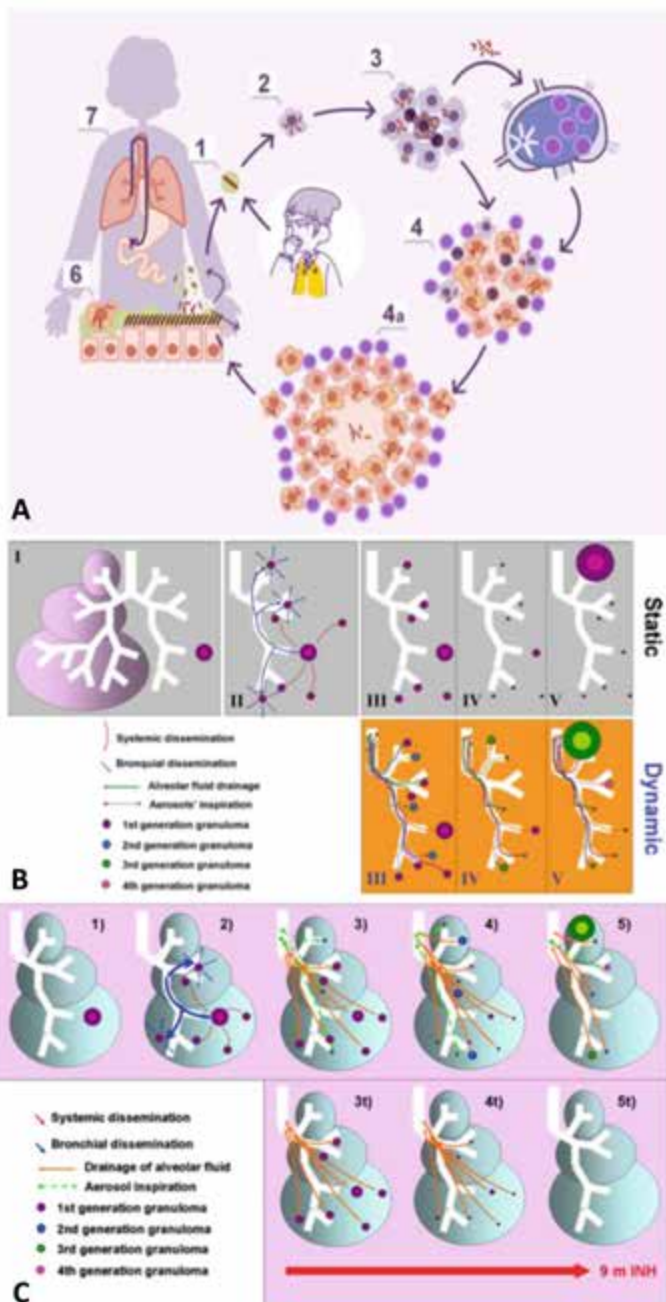


Figura16

Figura 16. La hipòtesi dinàmica. Per mantenir la infecció latent per *Mtb*.

Imatge A. En aquesta figura s'intenta explicar el manteniment de l'*Mtb* al teixit pulmonar.

La fagocitosis de l'*Mtb* pel macròfag alveolar (2) la inducció del granuloma, marcat per la presència de monòcits (3). El drenatge dels bacils al gangli limfàtic on comença la proliferació de limfòcits específics. La resposta, quan és majoritàriament de tipus Th1 genera un control del granuloma (4), una destrucció de la majoria dels bacils (4a), l'encapsulació (6) i fins que no arriba, el drenatge dels macròfags escumosos cap a l'arbre bronquial (7) on majoritàriament seran drenats per via intestinal, o podran retornar al pulmó mitjançant nous aerosols (1). Publicat per Cardona, PJ. Front Microbiol 2017.

Imatge B. Representació de la «visió estàtica» de la inducció de la TB basada en la reactivació de lesions antigues als lòbuls pulmonars superiors i la dinàmica en què es postula la constant reinfecció del pulmó i la presència de lesions de diferents generacions al pulmó. Publicat a Cardona PJ. Infection 2009.

Imatge C. Representació de l'acció protectora de la quimiopprofilaxi de la isoniazida contra la infecció latent. Es representa el drenatge de les lesions i la impossibilitat de generar noves lesions. Publicat a Cardona PJ. IALD 2010.

Figure 16. The dynamic hypothesis. To maintain the latent infection for *Mtb*.

Image A. This figure attempts to explain the maintenance of *Mtb* in the lung tissue.

The phagocytosis of the *Mtb* by the alveolar macrophage (2) the induction of the granuloma, marked by the presence of monocytes (3). The drainage of bacilli to the lymph node where the proliferation of specific lymphocytes begins. The response, when it is mostly Th1-type, generates a control of granuloma (4), a destruction of most bacilli (4a), encapsulation (6) and until it does not occur, the drainage of the foamy macrophages towards the bronchial tree (7) where they will mostly be drained through the gastrointestinal tract, or will be able to return to the lung by means of new aerosols (1). Published by Cardona, P.J., Front Microbiol. 2017.

Image B. Representation of the “static vision” of the induction of TB based on the reactivation of old lesions to the upper lung lobes and the dynamics in which constant reinfection of the lung and the presence of lesions of the lung from different generations is postulated. Published in Cardona, P.J., Infection, 2009.

Image C. Representation of the protective action of isoniazid chemoprophylaxis against latent infection. The drainage of the lesions and the impossibility of generating new lesions is represented. Published in Cardona, P.J., IALD 2010.

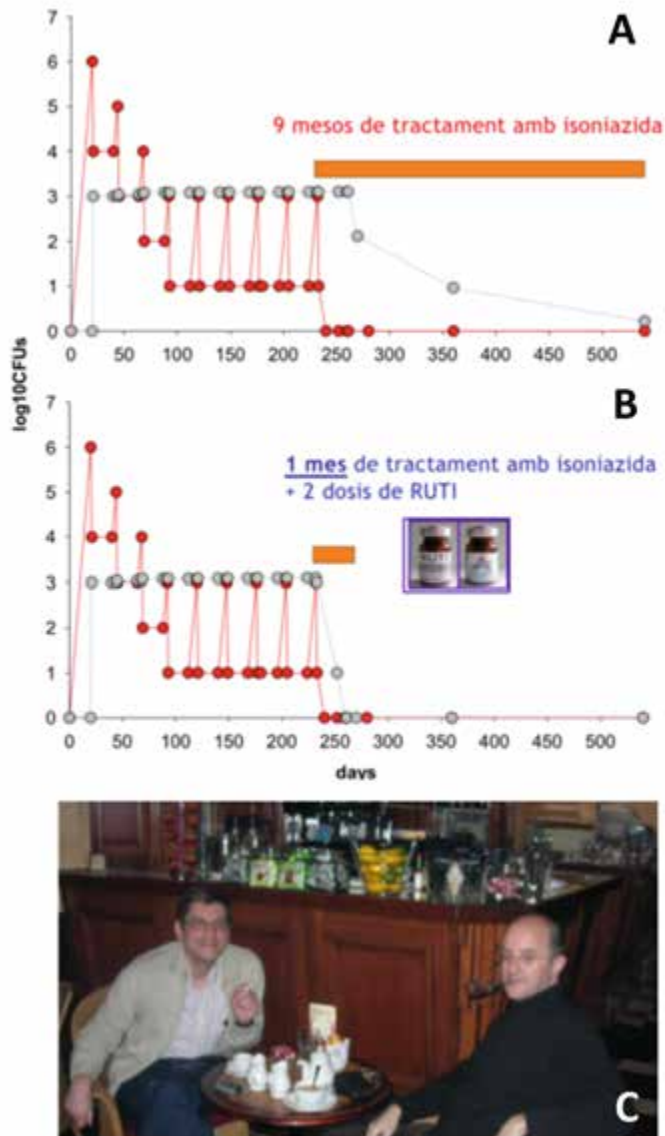


Figura 17. La hipòtesi dinàmica expressada en termes numèrics, esquema que va estimular el Dr. Antonio Bru a realitzar el primer model de granuloma virtual
C) Estada a Oxford, poc abans que es prohibís fumar als pubs.

Figure 17. The dynamic hypothesis expressed in numerical terms, a diagram that encouraged Dr. Antonio Bru to build the first virtual granuloma model
C) Stay in Oxford, shortly before smoking in pubs was prohibited.

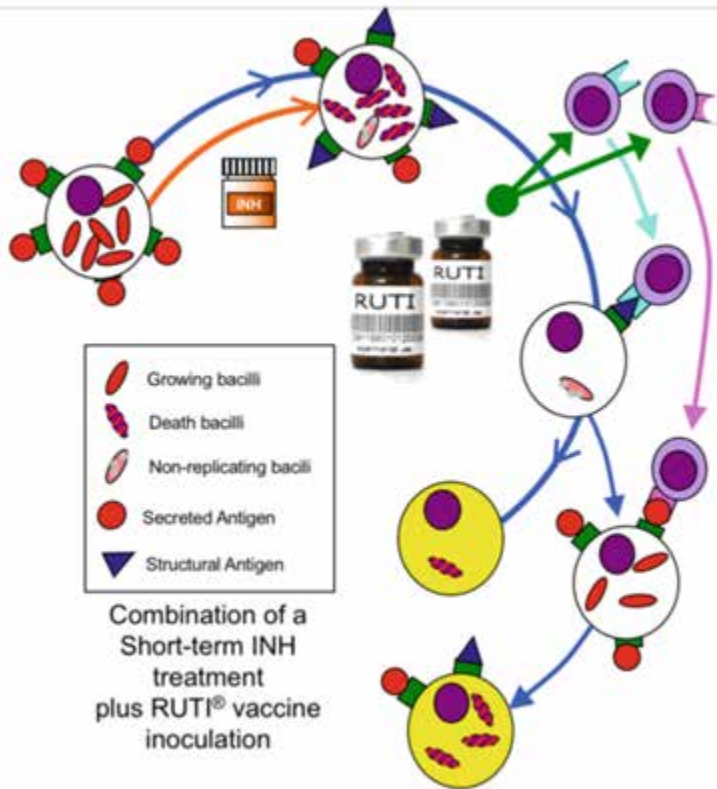


Figura 18. Mecanisme d'acció de la RUTI en combinació amb la isoniazida (INH). El fàrmac destrueix els bacils en multiplicació i la RUTI amplia el ventall immunològic per identificar els bacils adormits, o no-replicatius.

Figure 18. Mechanism of action of RUTI in combination with isoniazid (INH). The drug destroys bacilli in multiplication and RUTI expands the immunological range to identify dormant, or non-replicative, bacilli.

Page 22 of 23

[illegible][illegible]

Pepe Martínez MEGENES D'UN PROJETTE DE VAGINA ANTITUBERCULOUSA

**«M'ho gasto
tot en la
vacuna, però
disfruto»**

DESCRIPTION = description of the	DEVELOPMENTAL HISTORY = history of the
ENVIRONMENTAL HISTORY = history of the	ENVIRONMENTAL HISTORY = history of the
ENVIRONMENTAL HISTORY = history of the	ENVIRONMENTAL HISTORY = history of the
ENVIRONMENTAL HISTORY = history of the	ENVIRONMENTAL HISTORY = history of the



11. *Unpublished* = This document exists, but not in the



Figure 19. Pepe Martínez showing a box with RUTI vaccine vials. Official photo in 2005 at the initial facilities of Mataró, with Montse Valea, Virginia Arcos, Isabel Amat, Jaume Amat and Bea Iribarren.

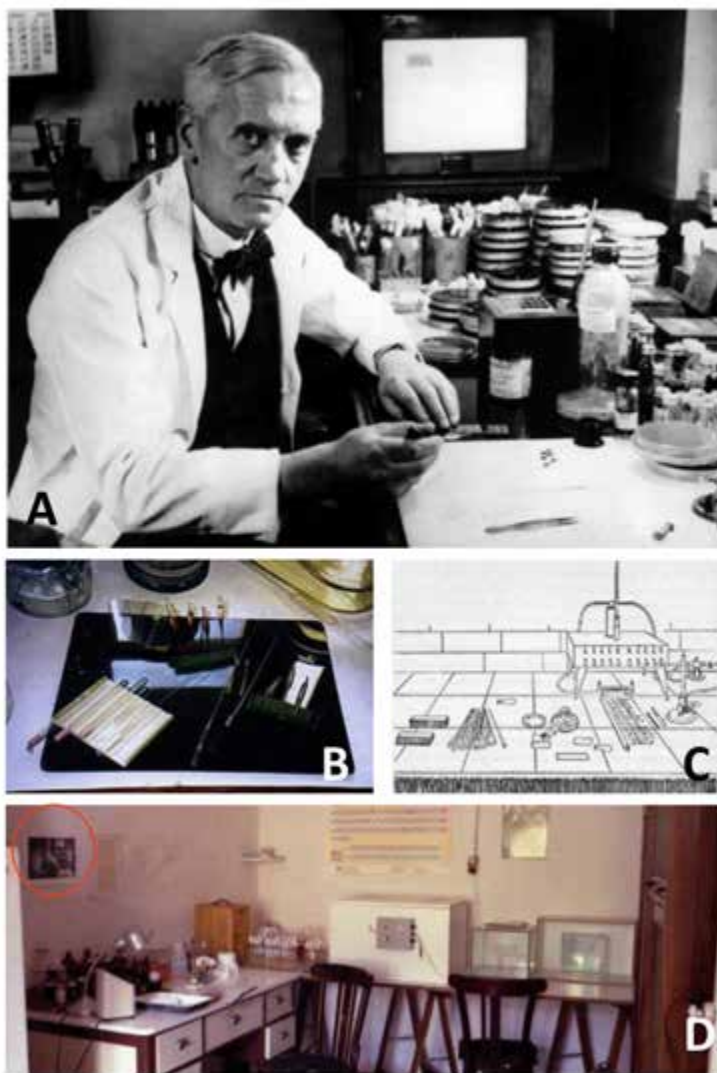


Figura 20. A) Alexander Fleming al seu laboratori on no va manipular una placa de *Penicillium*, sinó les micropipetes amb què valorava la resposta immune en pacients tractats amb vacunes terapèutiques. B i C) Detall de l'instrumental. D) El meu laboratori casolà; encerclat en vermell precisament aquesta mateixa foto.

Figure 20. Alexander Fleming in his laboratory, where he is not handling a petri dish of *Penicillium*, but rather the micropipets with which he measured the immune response in patients treated with therapeutic vaccines. Images B and C show the detail of the instrumentation. Image D, my homemade laboratory; the exact same photo circled in red.

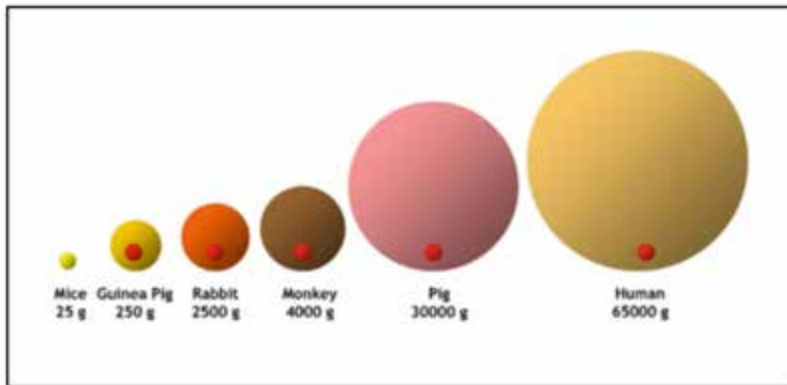


Figura 21. Explicació esquemàtica que mostra el volum relatiu de cada hoste en relació a una lesió de TB humana (en vermell) i de per què el ratolí és tolerant a la infecció per *Mtb*. La formació d'una lesió de TB humana en generaria la desaparició. D'aquest esquema en sorgeix la necessitat d'experimentar en el model de porc.

Figure 21. Schematic explanation that shows the relative volume of each host in relation to a human TB lesion (in red) and why the mouse is tolerant of *Mtb* infection. The formation of a human TB lesion would lead to its disappearance. From this arises the need to experiment with the pig model.

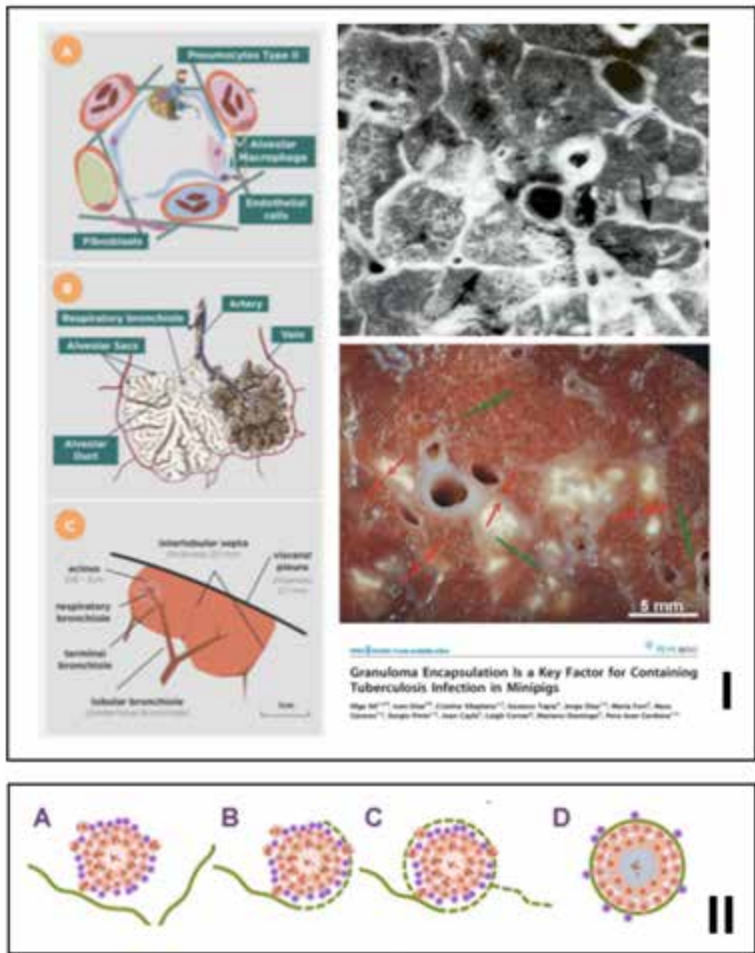


Figura 22. Importància dels septes interlobular. Imatge I un esquema de l'alvèol (A) l'estructura del parènquima pulmonar (B) i la importància dels septes interlobular. A la dreta, engruïment d'aquests septes en una carcinomatosi humana (obtinguda de Hamid et al 2005), i a l'inferior l'aspecte en un *minipig* infectat per *Mtb*, on es mostra el gruix dels septes normals (fletxes verdes) i engruïment reaccionant contra els granulomes (fletxes vermelles). Imatge II: evolució de l'encapsulació segons els resultats obtinguts al model del *minipig*.

Figure 22. Importance of the interlobular septa. In Figure I, a diagram of alveoli (A), the structure of the pulmonary parenchyma (B) and the importance of the interlobular septa. To the right, enlargement of these septa in a human carcinomatosis (obtained from Hamid et al 2005), and at the bottom the appearance in a minipig infected by *Mtb*, where the thickness of the normal septa (green arrows) and swollen from reacting against granulomas (red arrows) is shown. Image II: evolution of encapsulation based on the results obtained from the minipig model.

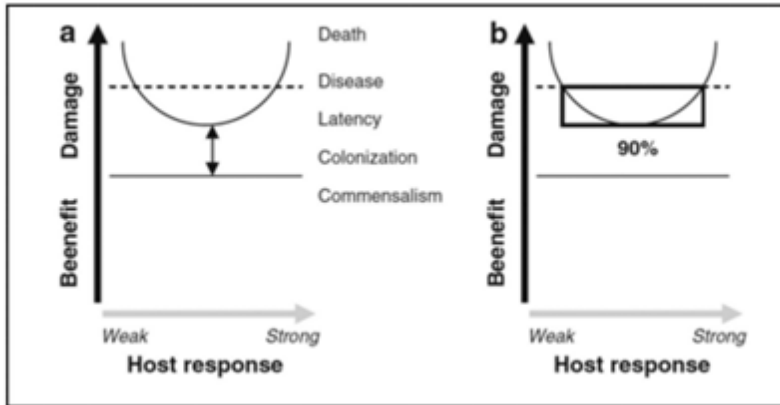


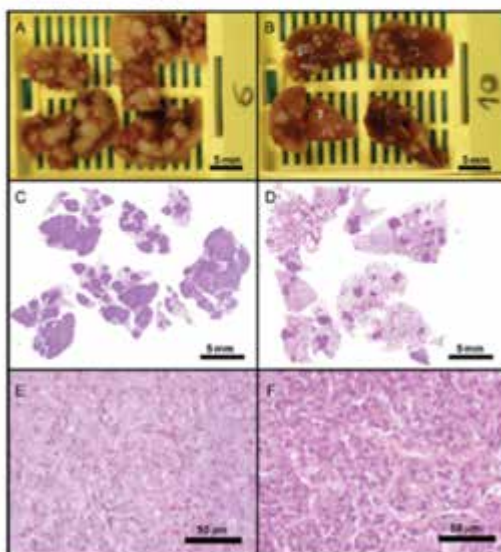
Figura 23. Teoria del dany, segons el Dr. Arturo Casadevall (a).
El gràfic b mostra quin seria el rang de la resposta a la majoria d'humans,
i que permet el control de la infecció (Cardona PJ AITE, 2010).

Figure 23. The damage-response theory, according to Dr. Arturo Casadevall (a).
Graph b shows what the response range would be in most humans,
which allows control of the infection (Cardona, P.J., AITE, 2010).

Ibuprofen Therapy Resulted in Significantly Decreased Tissue Bacillary Loads and Increased Survival in a New Murine Experimental Model of Active Tuberculosis

Cristina Vilaplana,¹ Elena Marzo,¹ Gustavo Tapia,² Jorge Diaz,² Vanesa Garcia,¹ and Pere-Joan Cardona¹

¹Unitat de Tuberculosi Experimental, Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERES; and ²Pathology Department, Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain



The Journal of Infectious Diseases 2013;208:199–202

Figura 24. Fragment de l'article en què es publiquen els resultats obtinguts aturant la progressió cap a TB en el ratolí C3HeB/FeJ amb l'administració d'ibuprofè. Les figures de l'esquerra mostren els resultats del grup de control i a la dreta els del tractat amb ibuprofè. A: el detall macroscòpic dels pulmons en fresc; B: després de ser tallats i tenyits amb hematoxilina-eosina; C: aspecte microscòpic on es veu la intensa necrosi en el grup control mentre que es pot observar encara la cel·lularitat en el grup tractat amb ibuprofè.

Figure 24. Excerpt from the article publishing the results obtained from stopping the progression towards TB in the C3HeB/FeJ mouse model with the administration of ibuprofen. The figures on the left show the results of the control group and on the right those treated with ibuprofen. A: the preliminary macroscopic detail of the lungs; B: after being cut and dyed with hematoxylin-eosin; C: microscopic aspect where intense necrosis is seen in the control group while cellularity can still be observed in the ibuprofen-treated group.

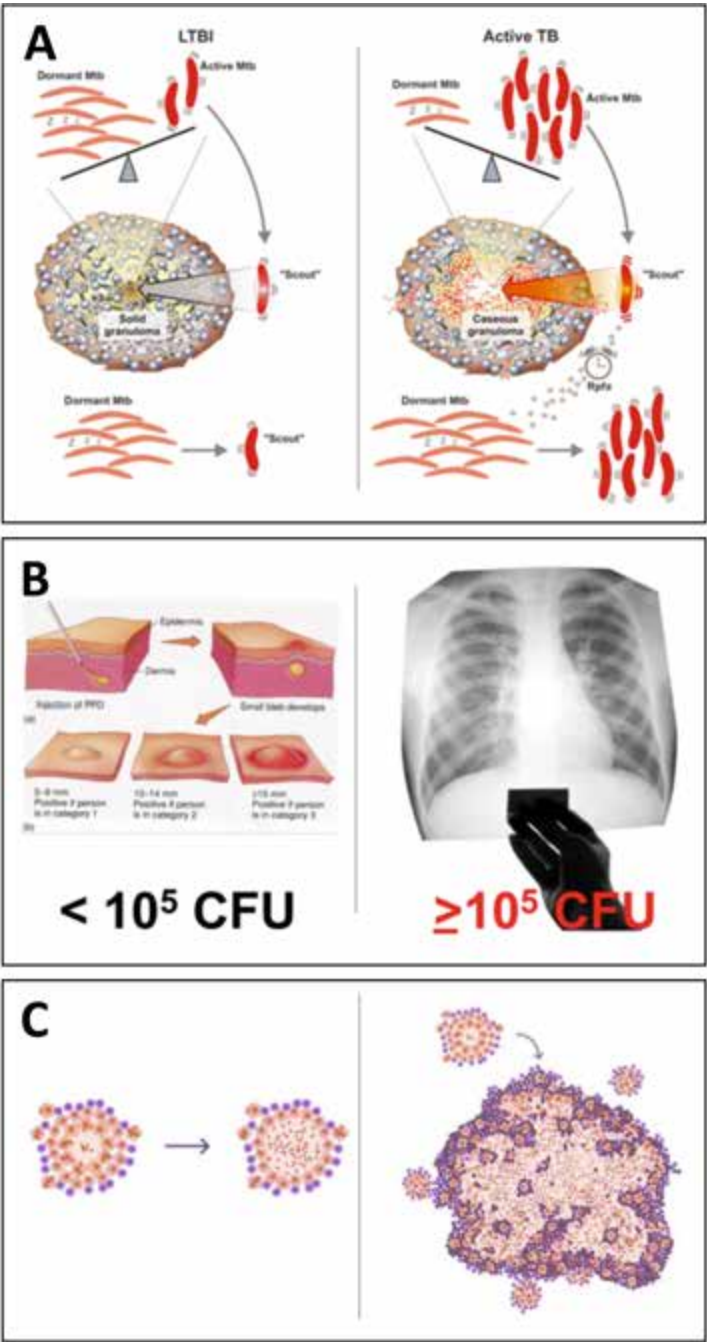


Figura 25: Importància de la grandària de les lesions en l'evolució d'infecció latent a TB.

A) Esquema de la representació habitual que es fa a la majoria dels articles i que no té en compte aquest factor. El més important és si el bacil està en fase adormida (esquerra) o si per algun factor desconegut es reactiva i augmenta el nombre.

B) Representació de la pràctica habitual a nivell clínic, on una reacció a la prova de la tuberculina representaria la presència de lesions petites i per tant una població bacil·lar de $<10^5$ bacils, que es la concentració màxima a la qual no es pot trobar un mutant espontani contra la isoniazida (INH), per això en aquest cas s'ofereix el tractament de 9 mesos només amb aquest fàrmac. A la dreta, es mostra una radiografia de tòrax. Quan es veu una lesió vol dir que ha de tenir una grandària d'almenys 10 mm. Llavors s'interpreta que hi ha una població bacil·lar $>10^5$ bacils i per tant s'ha de fer un tractament múltiple per evitar la selecció de mutants resistents.

C) Representació del que és l'evolució d'infecció latent a TB, en què les lesions augmenten 10 vegades.

Figure 25: Importance of the size of lesions in the evolution of latent TB infection.

Image A, diagram of the usual representation made in most articles, which does not take this factor into account. The most important thing is if the bacillus is in the dormant phase (left) or if by some unknown factor it is reactivated and the number increases.

Image B, a representation of the usual practice at clinical level, where a reaction to the tuberculin test would represent the presence of small lesions and therefore a bacillary population of $<10^5$ bacilli, which is the maximum concentration in which a spontaneous mutation against isoniazid (INH) cannot be found, so in this case, 9 months of treatment only with this drug is offered. On the right, a chest X-ray is shown. When a lesion is seen it means that it must have a size of at least 10 mm. It is then deduced that there is a bacilli population of $>10^5$ bacilli and therefore a multiple treatment must be carried out to avoid the selection of resistant mutants.

Image C, a representation of the evolution of latent TB infection, in which the lesions are enlarged 10 times.

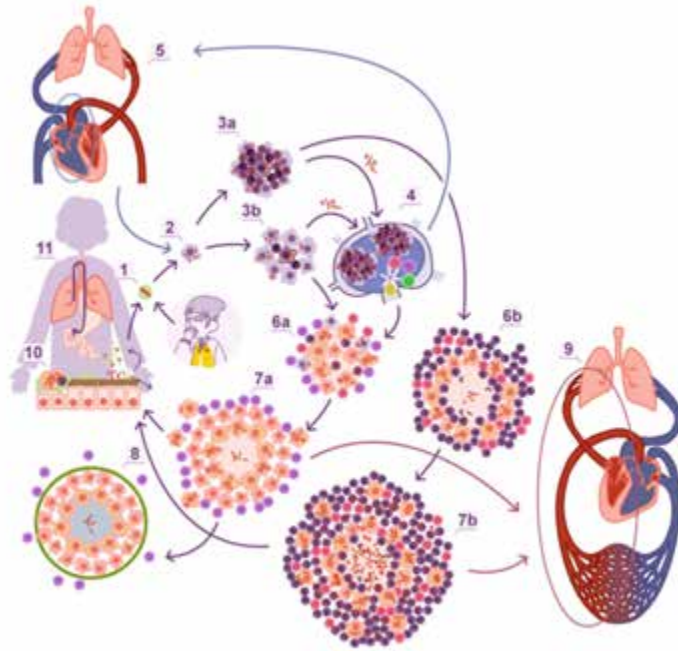


Figura 26. Història natural de la TB.

En aquesta figura s'intenta incloure totes les fases implicades en el desenvolupament de la TB. La fagocitosis de l'*Mtb* pel macròfag alveolar (2) la inducció de dos tipus de granuloma, marcat per la presència de neutròfils (3a) o monòcits (3b). El drenatge dels bacils al gangli limfàtic on comença la proliferació de limfòcits específics, siguin Th1, Th2, Th17 o Treg (4). En aquest moment hi ha la possibilitat de disseminació hematògena cap a l'aurícula i ventricle drets, i els bacils retornen al nivell pulmonar (5). En cas que la resposta sigui majoritàriament de tipus Th1 hi ha un control del granuloma (6a), una destrucció de la majoria dels bacils (7a). L'encapsulació (8) pot frenar el drenatge dels macròfags escumosos cap a l'arbre bronquial (10) on majoritàriament seran drenats per via intestinal (11) o podran retornar al pulmó mitjançant nous aerosols (1).

En el cas que la formació del granuloma inicial es dominada per la infiltració per neutròfils (3a), la resposta serà dominada pels limfòcits Th17, el granuloma s'anirà infiltrant més per neutròfils (6b) i anirà creixent fins a la formació d'una TB (7b).

En el gràfic també s'inclou la importància de la disseminació hematògena extrapulmonar, en què les probabilitats són molt més altes en les lesions grans infiltrades per neutròfils (7b) que en les controlades pels monòcits (7a).

Figure 26. Natural history of TB.

This figure attempts to include all the phases involved in the development of TB.

Phagocytosis of *Mtb* by the alveolar macrophage (2), the induction of two types of granuloma, marked by the presence of neutrophils (3a) or monocytes (3b). The drainage of the bacilli into the lymph node where proliferation begins of specific lymphocytes, either Th1, Th2, Th17 or Treg (4). At this time there is the possibility of hematogenous

dissemination to the right atrial and ventricle, returning the bacilli to the lungs (5). If the response is mostly Th1 type there is a control of the granuloma (6a), a destruction of most bacilli (7a). Encapsulation (8) may slow the drainage of the foamy macrophages to the bronchial tree (10) where they will mostly be drained through the gastrointestinal tract (11) or may be returned to the lung by means of new aerosols (1).

If initial granuloma formation is dominated by neutrophil infiltration (3a), the response will be dominated by Th17 lymphocytes, the granuloma will be infiltrated more by neutrophils (6b) and will grow until the formation of a TB (7b).

The graph also includes the importance of extrapulmonary hematogenic dissemination, in which the probabilities are much higher in large lesions infiltrated by neutrophils (7b) than in those controlled by monocytes (7a).

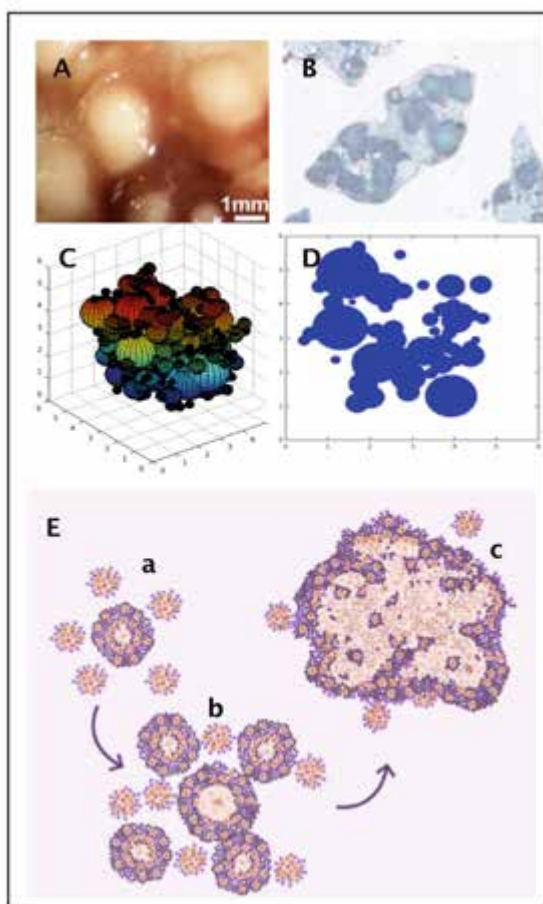


Figura 27. El «model bombolla». (Prats C. et al 2016; Cardona PJ. Front Imm 2017).

Les fotografies A i B mostren les lesions en el ratolí amb TB activa, en forma macroscòpica (A) i 2D després del tall histològic (B). Recreació virtual segons el «model bombolla», en 3D (C) i 2D (D). El dibuix (E) mostra la recreació de l'evolució cap a TB activa. En primer lloc, cal el creixement ràpid de les lesions gràcies a la infiltració per neutròfils i la formació de lesions «filles» (a), aquestes lesions van creixent (b) fins que coalesceixen, formant la lesió característica de TB activa (c).

Figure 27. The “bubble model”. Prats, C. et al 2016. Cardona, P.J., Front Imm, 2017. Photos A and B show lesions in a mouse with active TB, in macroscopic form (A) and 2D after histological sectioning (B). Virtual reproduction according to the “bubble model”, in 3D (C) and 2D (D). The drawing (E) shows the recreation of evolution towards active TB. First, the rapid growth of lesions due to infiltration by neutrophils and the formation of subsidiary lesions (a), these lesions continue to expand (b) until they coalesce, forming the characteristic lesion of active TB (c).

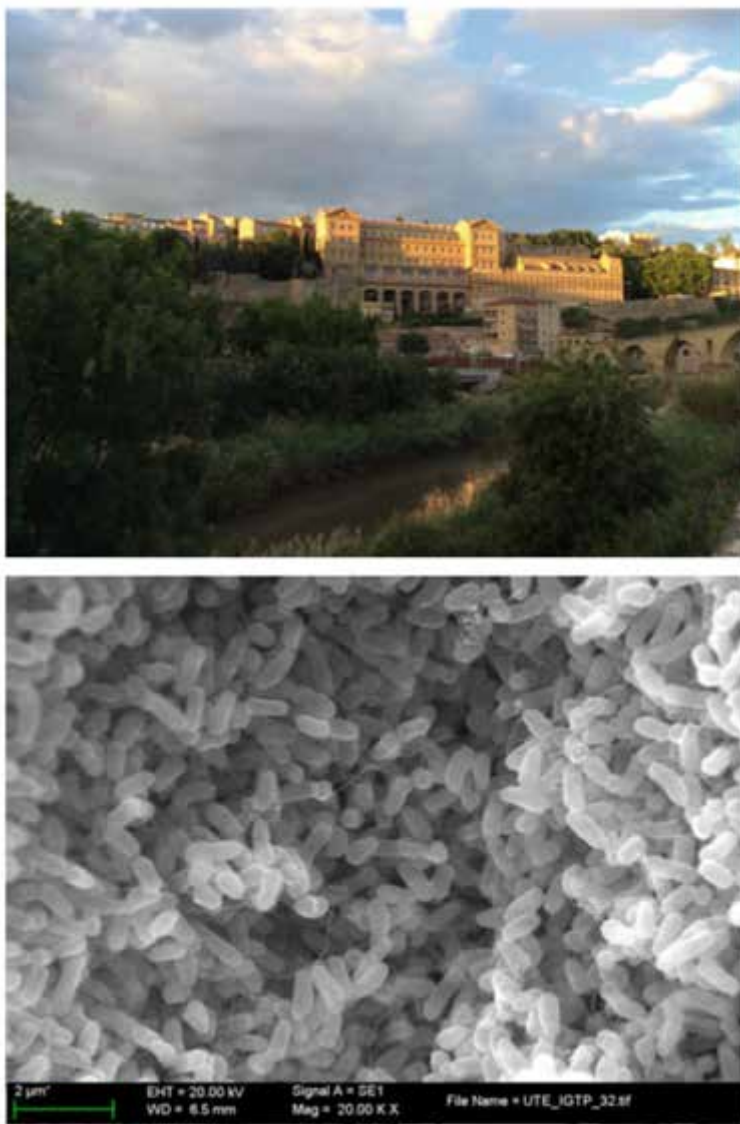


Figura 28. Aïllament de *Mycobacterium manresensis*.

- A) Indret del riu on es va aïllar la mostra que contenia la soca de *M. manresensis*.
B) Detall del bacil a partir d'un cultiu.

Figure 28. Isolation of *Mycobacterium manresensis*.

Image A shows the location of the river where the sample containing the strain of *M. manresensis* was isolated. Figure B shows the bacillus detail from a culture.

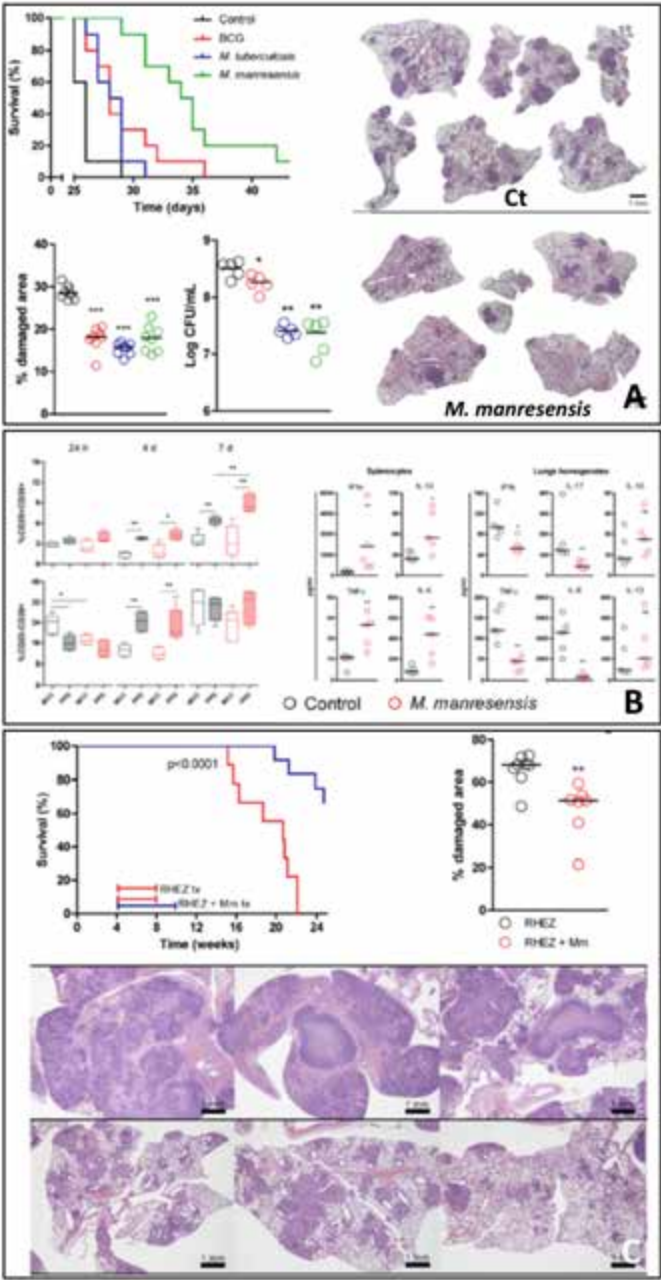


Figura 29.

Figura 29. Resultats obtinguts amb la inducció de tolerància administrant micobacteris inactivats per via oral.

- A) Resultats quan a increment de supervivència, àrea pulmonar afectada i població bacil·lar amb el tractament amb preparacions inactivades de *Mtb*, BCG i *M. manresensis*. A la dreta fotografies microscòpiques mostrant la infiltració en el grup control i en el tractat amb *M. manresensis*.
- B) Resultats quan a l'increment en la població de cèl·lules reguladores (Treg) de memòria (CD4+CD25+CD29+) i influència en el perfil immunològic obtingut a la melsa, on es mostra un increment de la resposta immune globalment, però sobretot en la producció d'IL-10. Igualment al pulmó genera una disminució de la reacció inflamatòria, a destacar la reducció de la producció d'IL-17.
- C) Efecte de l'addició del tractament amb *M. manresensis* oral al tractament quimioteràpic habitual amb Rifampicina, Isoniazida, Etambutol i Pirazinamida (RHEZ). El gràfic mostra l'increment en la supervivència i les fotografies l'estat dels pulmons en els últims animals al finalitzar l'experiment en el grup control (fotos superiors) i tractat amb *M. manresensis*.

Figure 29. Results obtained from the induction of tolerance through oral administration of inactivated mycobacteria.

Figure A. Results showing increased survival, affected lung area and bacillary population with treatment with inactivated preparations of *Mtb*, BCG and *M. manresensis*.

On the right, microscopic photographs showing infiltration in the control group and in treatment with *M. manresensis*.

Figure B. Results showing the increase in the population of memory regulatory T cells (Tregs) (CD4 + CD25 + CD29 +) and influence on the immune profile obtained in the spleen, where an increase of the immune response is shown globally, but especially in the production of IL-10. Likewise, a decrease in the inflammatory reaction is generated in the lung, with a significant reduction in the production of IL-17.

Figure C. Effect of the addition of the treatment with oral *M. manresensis* to the habitual chemotherapy treatment with rifampin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol (RIPE).

The graph shows the increase in survival and the photos show the state of the lungs in the last animals at the end of the experiment in the control group (upper photos), and in those treated with *M. manresensis*.

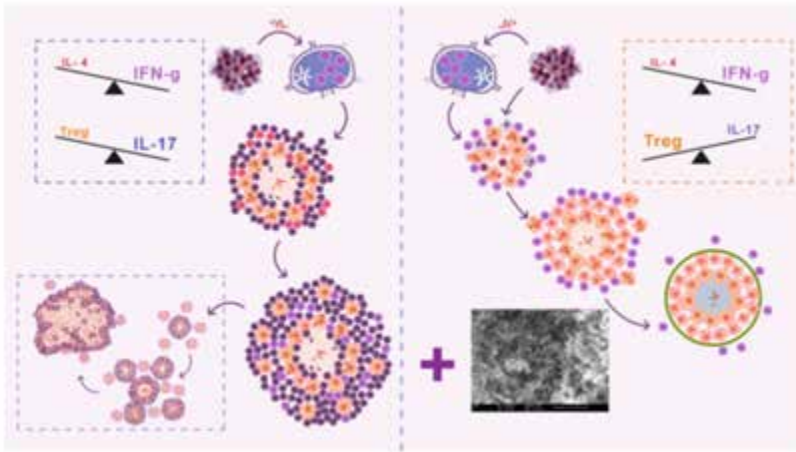


Figura 30. Mecanisme d'acció de l'administració oral de *Mycobacterium manresensis* inactivat.

Esquerra. Evolució d'infecció latent a TB en què hi ha una inducció d'una lesió marcada per la infiltració de neutròfils que afavoreix el predomini de la resposta Th17, fet que fa créixer les lesions i provocar la TB. Al requadre un detall de la producció de les lesions de TB segons la *Bubble Theory*. (Prats, C Front Immun 2017).

Dreta. Protecció induïda per l'administració de *M. manresensis* inactivat mitjançant la inducció de cèl·lules Treg que aturen la proliferació dels limfòcits Th17 i, per tant, s'atura la infiltració dels neutròfils. Així s'evita el creixement de les lesions i es promou la seva encapsulació i control de la infecció.

Figure 30. Mechanism of action of the oral administration of inactivated *Mycobacterium manresensis*.

Left. Evolution of latent infection in TB where there is an induction of a lesion marked by neutrophil infiltration that favours the predominance of Th17 response, which makes the lesions grow and cause TB. Inset: detail of the production of TB lesions according to the *Bubble Theory*. (Prats, C., Front Immun 2017).

Right. Protection induced by the administration of inactivated *M. manresensis* through the induction of Treg cells that stop the proliferation of Th17 lymphocytes, and therefore the infiltration of neutrophils is stopped. This prevents the growth of lesions and encourages encapsulation and control of the infection.



The European TB Vaccine Community



Les Diablerets

Figura 31: La família del TBVI.

Competició de dards al MTB bar i foto de grup al Centre de Congressos de Les Diablerets, Vaud, Suïssa. Un punt de trobada mític dels desenvolupadors de vacunes contra la tuberculosi durant els últims 14 anys.

Figure 31: The TBVI family.

Dards contest at the MTB bar and group picture at the Congress Center in Les Diablerets, Vaud, Switzerland. A mythical meeting point of tuberculosis vaccine developers during the last 14 years.



PRESENTATION

Mr. President,
Your Excellencies,
Fellows of the Royal Academy,
Dear friends,

First of all I would like to thank you for your presence, and also to thank those who have excused themselves for various reasons.

I want to remember those who would have come but could not because they are no longer in this world. My father, Marian, would have loved the ceremony. Conxita, my mother, surely would have disapproved of so much ceremony and tradition, but would have given me room for manoeuvre. “Let’s see what you explain, to see if so much fuss is worthwhile” she would have thought. That is why I cannot stop imagining Conxita in the front row listening critically to my words.

I also miss Professor Ernest Boquet, who would be proud to be here, having sponsored me from the first moment that I appeared in his laboratory, troubled because I could not find the Simmons’ citrate agar medium anywhere, which I needed to classify the enterobacteria that I extracted from the Cardener river. A task designed by Josep Trapé, who seems to have made a pact with the devil, eternally young, and who I believe must also be proud to be here. Finally, the late Professor Ian Orme, who accepted me without knowing me, and never hesitated to support me. The last time I saw him, in New Delhi in Feb-

ruary this year, he even whispered slyly to another scientist: “I do not know whether to consider him my disciple.” Although we did not agree much on the focus on the pathogenesis of tuberculosis, he was the one who gave me the initial push, and the necessary tools to move forward. He welcomed me that cold winter in Fort Collins as if I were one of the family, and thanks to him I was able to meet extraordinary scientists such as Professor Andrea Cooper, who has played a key role in the understanding of the immunology of tuberculosis! Or Professor Patrick Brennan, an extraordinary fighter against TB, capable of accompanying and supporting an immense generation of scientists, a great lover of music and poetry, and a great lover of Catalonia, too.

I would like to take this opportunity to pay tribute to my family, especially to my wife, Isabel, who has supported me so much and taken a gamble on me, on such a peculiar life project. I understand that having me for a husband cannot be very easy. Mood swings, distractedness suddenly occurring either from conceptual doubts or from experiments that do not work; realities that my children Pol, Lluç and Agnès have also lived with. Neither my work nor my working hours have been conventional. To have a scientist for a father is difficult everywhere, but in Catalonia it is a little more difficult. And here I must stress, that despite the efforts of the Generalitat, research budgets remain in the hands of the Spanish state. A state that has not turned a hair when it comes to losing a whole generation of scientists and talent. This can be seen by the data: from 2008 to 2016 investment in research plummeted from 6 to 2 billion euros. The data is devastating and conclusive, the rest: hot air. In Spain, research is not just undervalued, it is crushed. Perhaps they prefer it like that; research is freedom, it's anti-dogmatic, it's questioning, it's challenging. The rampant, clumsy conservatism, dogma for the sake of dogma, authoritarianism,

in short the shamelessness, has not affected only the political and judicial class, but also the academic one. You already know this. The crisis is deep and unfathomable, and will have repercussions.

In spite of everything, today we have to celebrate that there are still academic institutions that persist in the search for knowledge without any limits, becoming like oases dedicated to the search for truth, to the study of reality and facts, to their rigorous and critical interpretation. That is why I would like to thank the Academy for the deference it has shown to want me to have among its members and to be able to contribute to their work. My special thanks to Dr. Emili Gironella for encouraging me and guiding me through the whole procedure, and to Dr. Joan Iglesias, for sparking my interest. Also to the President, Dr. Alfredo Rocafort, who explained the free-thinking essence of this institution to me, in every area, and emphasizing, in particular, the cross-disciplinary nature of the knowledge that it encompasses, as can be seen by the variety of colours of the capes of the doctors accompanying me on this platform. Recently, in the speech of incorporation, Dr. Ma Asunción Peiré Garcia already pointed out that the academies were not originally well regarded by the university authorities due to their being too open and difficult to control. A non-conformity that, in fact, should be the rule in any academic activity. However, the lyrics of the hymn *Laudeamus Igitur*, which usually open and close the acts, have an absolutely irreverent tone, which comes from when the academy was a notable counterpower to the status quo. The ideas that must arise should always be at the service of this foundation: the quest for the frontier, constantly questioning dogmas, offering light in the darkness through language, memory and reasoning, thanks to which *Homo sapiens* has increased and evolved. And I quote Professor Enric Trillas. Without these three factors, together

with curiosity, that has led us to want to know what we do not know, and our creative capacity, we would not have developed hunting and gathering groups, nor the keeping of livestock, nor the concept of culture or organised societies, nor legal and social rules, nor ethical principles. Continuing with Professor Enric Trillas' thesis, without language, memory and reasoning, and therefore, creativity, *Homo sapiens* would be but an uncultured mammal, unable to «descend from the tree» or remember his history. Therefore, we would not be the species capable of colonising the whole of planet Earth.

And allow me to add: and neither would *Mycobacterium tuberculosis* be the species with a success even superior to that of *Homo sapiens*. The bacillus of tuberculosis has also been able to be present in every corner of the planet, and in numbers obviously superior to that of human beings. And make no mistake, at the rate we are going, it will also accompany astronauts to Mars, or wherever we establish the new extraterrestrial colony. And the fact is that *Mycobacterium tuberculosis* has always followed the expansion of humanity. It has been our stubborn/intrusive “buddy”, following an extraordinarily “anti-evolutionary” strategy, which intuitively we would not hesitate to qualify as that of a failure. The bacillus of tuberculosis is characterized by its slowness. To the point that there are researchers who come to define it as “lazy” or “apathetic”. Nothing could be further from the truth.

This slowness allows it to extend the usual times of infectious processes, become integrated into the physiology of drainage, of recovery from injuries, creating opportunities for reinfection that contribute to the exasperating delay in the generation of the disease, which can prolong its appearance for up to 8 years. This delay means that, in a way, the bacillus has “culturised”, that it has entered the idiosyncrasy of the human species. Hu-

mans react only to emergencies, explosions, hospitals unable to cope with the numbers. These strategies have already been used by other major pathogens such as the influenza virus, which takes advantage of the pull effect to attract more people to hospitals and generate more infections.

Tuberculosis is not like that, it is discreet, it is a drip, a constant drip, we could say “peaceful”, a peace that causes the death of one person every 15 seconds. A peace that causes around one and a half million deaths per year. How many dead would you say were caused by the great Ebola epidemic of 2014? And the last flu? Make no mistake, even now, in the 21st century, the great challenge facing humanity is to eliminate tuberculosis, a disease that has killed 2 billion people in the last 200 years.

This slowness and discretion are accompanied by another phenomenon: stigma. Tuberculosis has been embedded in the collective subconscious as a disease related to poverty, to poor living conditions, overcrowding, and prisons. And it's true. The great decline of the disease was neither due to the introduction of the BCG vaccine nor to the appearance of chemotherapy. Hygienic measures, such as those promulgated by Ildefons Cerdà in the Eixample of Barcelona, are an example of this. Habitability certificates and, above all, the promotion of ventilated spaces, together with the isolation measures of patients in the sanatoriums, contributed a lot to the control.

In any case, it seems that human beings sometimes miss one of the three great factors that have made us succeed. I am talking about memory. The human species is proliferating out of control and tends to densely populate large cities. More than half of humanity already lives in large cities, while rural space is abandoned to be widely burnt up every summer. Oh! And we are very cosmopolitan, yes, we do not stop going around like crazy.

And with this new era of planetary self-destruction, our discreet “buddy” also accompanies us. If not look at what happens in cities like London or Birmingham. Tuberculosis sprouts up again, and with renewed vigour, multiresistant, shattering the dream of a German, a Ukrainian and a Swede, Doctors Gerhard Domagk, Selman Waksman and Jörgen Lehmann, who 75 years ago demonstrated that they could destroy the bacillus with thiosemicarbazone, streptomycin and para-aminosalicylic acid respectively.

And it is not necessary to have any risk factor to become infected with the tuberculosis bacillus. We can all become infected. But can we all become sick? This is another issue yet to be resolved. There are risk factors that clearly foster it, such as being immunosuppressed, whether due to medical treatment or to a disease such as AIDS, but in terms of percentage these factors have a low impact. There are other comorbidities that also foster it, more discreetly, which are much more widespread, such as alcoholism, tobacco addiction, or diabetes mellitus. And a very important one, malnutrition, which has a devastating effect in many regions of the world. Remember that there is new evidence signaling that the number of hungry people in the world is growing and rose around 820 million in 2017, according to the United Nation’s “State of Food Security and Nutrition in the World 2018 report”

There are factors of exposure, that is, prolonged contact with an ill person, and therefore, the possibility of suffering many reinfections, especially in people who live with a case of tuberculosis at work, or who have a sick relative ; and obviously people such as those locked up in a prison where there is a bad control of the disease and that allows repeated contact with a patient.

Nevertheless, there is also a key genetic factor, or several genetic factors, that facilitate it. You only have to look at the case of Rembrandt, who painted the famous “Night Watch”. This painting, which we consider a masterpiece today, was rejected by the person who commissioned it. It was supposed to reflect the splendour of a Dutch militia, but with the disturbing play of shadows it only reflected the deep depression that he suffered after seeing how gradually, over a period of 30 years, his two wives and all his children died of tuberculosis. Was he exposed to the bacillus? Of course! But he never developed the disease.

But all of this is very complicated, and of course we tend to simplify to be able to follow guidelines, to give us security. I once read a very eloquent line, whose author I do not remember: “Simple models do not explain anything but nobody understands complex ones”. In medicine, simplification usually leads to dogma, which is often of unknown origin. “It’s too complicated to explain,” we say. In medicine we are trained to identify signs and symptoms to formulate diagnoses and proceed to cure or prevention. As soon as someone tries to look deeply into why a certain treatment works, we immediately realise that we often do not know the reason. Medicine is based on hundreds of years of empirical practice, of trial and error. It is curious to observe how dogmas usually arise from the triumph of one theory as opposed to many others. Sometimes as a result of the accompaniment of a more sophisticated, more up-to-date technique, which gives it an advantage and, therefore, the definitive foundation. As the late Professor Felip Cid, another wise member of this Academy, who had a great influence on my career, used to say, the advance of medicine is due to the advance of technique. What sometimes happens to us is that with the new technologies we neglect old experience, data that is old, but no less valuable.

In research into tuberculosis, this factor is crucial, and even more considering the enormous effort that so many scientists have made since Robert Koch discovered its etiology in 1882. Tuberculosis was the first cause of death in the young population at that time, and spending on research was massive. A whole knowledge that has been left buried in old books that after spending decades sleeping in libraries are only found by chance, re-sold on the Internet.

In practically all the aspects that we have worked on during these 20 years in the Experimental Tuberculosis Unit, we have always been asked the following question: “But, didn’t anyone see this before?” And in the end, we have almost always come to the same conclusion: “Of course”. I come back to the sentence drilled into me by Professor Enric Trillas many years ago, “to do research, you need a lot of dedication, a lot of reading ...” and I would add: and a lot of videos. No longer is everything to be found in books ...

Look at the concept with which we began to do research. The concept of endogenous reinfection. The discovery that bacilli were able to escape granulomas thanks to foamy macrophages. Aged macrophages, full of lipid inclusions due to the accumulation of cholesterol, and which are expelled from the lung tissue through the respiratory movements, immersed in the alveolar fluid. These cells, when they come from infected granulomas, are full of dormant bacilli as a result of the immune response, waiting for more favourable conditions in order to grow again. These bacilli are resistant to drugs simply because of their slowed metabolism, which makes them impermeable to the external environment. In the mouse model, it is clear that these bacilli can grow again and cause further damage. This concept clearly contradicted the established dogma: the “Unitary Concept” developed by William Stead in 1967 that simply established that

an infected person was always infected and that an infected person could never be infected again.

How did this theory come to be accepted? Simply thanks to the enormous amount of information obtained through the best technique of the time: chest X-rays of a large percentage of the population. The mass screening that was carried out after the Second World War to identify cases of tuberculosis and begin to treat them with chemotherapy. From those images, it was apparent that many adults had calcified lesions, usually in the lower lobe and in the lymph nodes, which meant that they had had tuberculosis as infants and, because they had been cured and had developed protective immunity, “they could not be reinfected”, the tuberculosis that they suffered from as adults was due to the reactivation of damage generated as a result of the spread of their primary tuberculosis. That conclusion totally contradicts the position of other renowned scientists such as Dr. Georges Canetti or Dr. Francis Pottenger, who clearly stated that tuberculosis was caused by a totally dynamic process of reinfection in that the more someone was reinfected, the more likely they were to have the disease, and when it also it occurs in an upper lobe of the lung, the possibilities are higher. This is a fact demonstrated again and again by epidemiological data and even by contact studies. But Stead happened to base his theory on the best technique of the moment, and to have a multitude of data, which he was able to dogmatise, and ended up losing the perspective of many other equally valid investigations.

To build a new theory, the “dynamic hypothesis”, by a young research team like ours, was not the best way to start a scientific career. The facts, however, were irrefutable: the bacilli escaped from the granuloma inside the foamy macrophages and were able to generate new lesions. That fact made perfect sense from

the anatomical point of view. On the one hand, the lung has a huge surface. In humans it is the equivalent of half a tennis court. On the other hand, when the alveolar macrophages become infected, the humoral response, based on the formation of antibodies, is not possible, and therefore the only efficient response is the cellular one. This fact implies that the response “always comes after the infection”, that is, it is first necessary to be infected and provoke a local inflammatory reaction that upsets the balance of the alveoli. But in this anatomical location, this reaction is extremely dangerous because the air we breathe is full of bacteria, viruses and other potentially inflammatory elements. If every time an alveolar macrophage responded with phagocytosis, generating an inflammatory response, we would quickly destroy our alveoli and would end up drowning rapidly. *Homo sapiens* would not exist!

Alveolar macrophages, hence, are used to being infected and confronting pathogenic elements in a discreet way. The tuberculosis bacillus takes advantage of this discretion when, in addition, it grows slowly, so that it does not generate any alarm. At the same time, the mycobacterium, once it has begun to grow, avoids the phenomenon of apoptosis, which would allow exposure to the outside environment and stop its growth, and so it causes macrophage necrosis and is able to infect macrophages of the surrounding alveoli. When the inflammatory response is finally generated and is able to attract monocytes and neutrophils from the capillaries, and finally the lymphocytes activated by the macrophages, the bacilli already have a sufficient critical mass to become dormant and may be drained to generate new lesions.

Empirically, the way to stop this process has been to administer a chemotherapy, isoniazid, for a long period of time. Isoniazid is not capable of destroying dormant bacilli but its adminis-

tration over a period of 9 months avoids the development of the disease in 90% of cases. Hence a new paradox arises. If the bacilli are able to remain dormant for years and reactivate, how is it possible that by administering an inefficient drug against dormant bacilli the disease can be prevented? The most logical thing would be to give the drug for years and wait for the reactivation.

The dynamic hypothesis also clarifies this aspect as it explains that the lesions are healed, the bacilli are eliminated and finally the lesion disappears. This process may vary, depending on the size of the lesion, for example, but it is clear that in 9 months 90% is eliminated, and if the drained bacilli return to the lung through aerosols, they cannot reproduce because the Isoniazid kills them.

The way forward was clear: if an immune response focused on identifying dormant bacilli was generated, such a long-term treatment could be avoided. It was the origin of the RUTI. Again the memory! The focus was not so original. When I presented it in a session of the Tuberculosis Research Unit of Barcelona, Dr. Pere de March was blunt: "That has already been done" and he left. I could not figure out what he meant. The RUTI included the concept of combining chemotherapeutic treatment with therapeutic vaccination, with a vaccine made from dormant bacilli, and those from which we had extracted Lipoarabinomannan, the most similar molecule to lipopolysaccharide, which we had identified as the inducer of Koch's phenomenon. Robert Koch himself, in his therapeutic approach, tuberculin, had used protein extracts of bacilli, not bacilli fragmented in nanoparticles, and obviously did not use chemotherapy. Imagine my surprise when, in undertaking deeper research, with Dr. Cris Vilaplana, we found out that the use of different types of tuberculins for therapeutic pur-

poses had been used for at least 50 years, until the arrival of chemotherapy. My surprise was even greater when I found that Dr. Alexander Fleming, my teenage hero, had devoted most of his professional life not to developing penicillin, but to using therapeutic vaccination to treat many other infectious diseases, including tuberculosis. In fact, in a rewarding search on Google I found a book in which the “Wright method” to treat bone tuberculosis with tuberculin was explained. A book that even astonished the director of the “Wright-Fleming museum,” who did not hesitate to show me handwritten clinical histories by Dr. Almrod Wright, the Head of the Immunotherapy Department at St. Mary’s Hospital, where Dr. Fleming worked. Professor Almrod Wright was immortalized in a work by Oscar Wilde, “The doctor’s dilemma.”

Anyway, dogmas and the practical applications associated with them usually endure because of their efficiency. One of the most widespread practices in the control of tuberculosis in countries with a moderate incidence is to apply the Mantoux test, intradermally inoculating tuberculin to test skin reaction and, if positive, to X-ray the chest to check for lesions. If none is found, a single drug treatment, such as isoniazid, is applied and it is classified as an infection. If found, there is a treatment with four drugs. This practice is due to the fact that the rate of spontaneous mutation of *Mycobacterium tuberculosis* to the drugs is taken into account. If no lesion is detected on the lung, it is considered that the concentration of bacilli is less than the rate of spontaneous mutation of isoniazid, that is to say 10^5 bacilli; if a lesion is detected, the bacilli population is higher and, therefore, a combination of drugs is required to avoid selecting resistant isoniazid populations. The concept inherent in this empirical practice lies precisely in the size of the lesion. In order for a lesion to be detected on a chest X-ray, a minimum

size of 10 mm is necessary. But it is such a basic concept that nobody had found it attractive enough.

This concept was key to reorienting our research into a new question, namely: what is the process leading to the enlargement of the lesions caused by *M. tuberculosis*? This question was key because in minipig studies we could see how the 1 mm lesions were easily encapsulated thanks to the intralobular septa. How could they be enlarged so much? That question was far removed from the reigning dogma that the liquefaction of the necrotic tissue was the critical point for the development of the disease, something that we thought about at length, and which led us to study the evolution of the infection in a mouse strain in which liquefaction was induced. The C3HeB FeJ strain. The so-called «Kramnik model», poorly named, because Dr. Igor Kramnik, whom I also had the pleasure of knowing, hated it.

Well, it was precisely the evolution of the infection in that mouse strain, in which we studied the wrong question (that of liquefaction), that gave us the solution to the question most closely related to clinical practice (that of the increase in size of the lesions). In that strain we could see how this growth was due to the mass influx of neutrophils. Neutrophils had also been dogmatically “banished” from the pathogenesis of tuberculosis. It was considered that they only responded to acute infections caused by extracellular bacteria, those that cause pyogenic infections, that is, pus formers and subsequently abscesses. But the fact was that they “were there”. There was no doubt. Again, to return to memory, returning to historical studies gave us the necessary confidence to continue with that line of investigation. And it was given by a book, a unique book, a kind of “self-publishing”, a sort of compilation of a whole life of research based on observing the evolution of a series of tuberculosis cases be-

fore the appearance of chemotherapy, between 1922 and 1948. It is the work of a pathologist, Dr. Edgar Medlar, who was the head of a small laboratory, the Hegeman Memorial Laboratory located in the Sanatorium of the Metropolitan Life Insurance Company, the legendary Mount McGregor, in Saratoga, New York. In his extensive research, he clearly describes two types of lesions in pulmonary tuberculosis: proliferative, small, encapsulated, controlled, where epithelioid cells (i.e. activated macrophages) and lymphocytes predominate; and exudates, where neutrophils predominate, much larger and tending to massively necrotise and liquefy.

I must admit that I am slightly disturbed that I have not yet been able to find a picture of Dr. Medlar on Google. I am not discouraged, however, and look for it periodically. But it is a singular fact. He is the only scientist that I cannot match to any image. Working in such a small institution suggests that his work must have passed quite unnoticed. And in fact, I do not even remember what kind of lucky search I did on Google to come across the second hand book seller who finally sent me the book.

The detailed study of the evolution of those lesions gave us a clear pattern that allowed us to clearly “rediscover” what the factor was that led to the excessive growth of lesions. I say rediscovered because the work of Dr. Medlar made it clear: neutrophils are key to the induction of tuberculosis, and we were able to measure its evolution in the mouse model, how the lesion grows, how new peripheral lesions are generated and how, finally, they coalesce to form a large lesion that ends up liquefying, which brings about the typical cavitation of tuberculosis. In fact, in Laennec’s classic work *De l’auscultation médiate ou traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur*, the plate dedicated to tuberculosis already clearly describes the irregular

formation of cavitory lesions, which shows this coalescence of different lesions, far from the typical round cavity lesion that grows like a balloon, as we had always imagined. In this task, the work done by the “Mosimbio” group of the UPC directed by Dr. Dani López and especially Dr. Clara Prats, also signified a great boost to the theory. The physicists saw in that evolution a similarity with the formation of soap bubbles, and generated a continuous model that exactly describes the evolution we observed in the mouse model.

So, there is a moment when the proverbial slowness of the tuberculosis bacillus ceases on finding the collaboration of the host’s response and in sending an ambiguous signal that attracts the neutrophils to face them. These cells, far from causing the death of the bacillus, generate the neutrophil extra-cellular traps to deploy their destructive potential, and build a magnificent platform to favour extracellular growth of the bacillus, which generates even more inflammation and attracts even more neutrophils. In this way, the lesion is rapidly enlarged and the encapsulation process is avoided.

That was a momentous piece of evidence, and that is why we decided to treat the animals with Ibuprofen: we stopped the inflammation and stopped the progression of tuberculosis. Even now there are scientists who ask me how it occurred to us. If you read the paper, you will get an idea of what it meant. It had an extraordinary impact and was the definitive impetus for a new type of therapy: the “host-directed therapy”, that is, therapies aimed not so much at the destruction of the bacillus at any cost, but at one aimed at moderating the response of the host.

That fact matched the concept of “tolerance” that we observed in the conventional mouse strains, which allowed large

amounts of bacilli in their tissues, but that when generating a “rest” response based on infiltrating lesions with macrophages, the mice achieved a kind of balance that allowed them to survive. A concept, that of tolerance, expressed by Professor Arturo Casadevall, 15 years ago, and which had already greatly attracted my attention, because what he said was that in most cases, tuberculosis was due to an excess of inflammatory response. A theory that despite being published in journals with a major impact factor, such as *Nature*, did not have any influence on the scientists working on tuberculosis. Again, the dogma of *Unitary Concept*: tuberculosis in adults was explained by the induction of a certain local immunosuppression that allowed reactivation of the bacillus that had been dormant for many years. That had nothing to do with what Dr. Casadevall said. With the discovery of the key role of the neutrophils, finally, everything fell into place.

And with the concept of tolerance arose the idea of inducing it using the classic method of continuous oral administration of low doses of mycobacteria. And from here the use of a bacillus present in food, in drinking water, to be able to enter the market quickly and economically as a dietary supplement. Again, a new adventure of technology transfer: the development of inactivated *Mycobacterium manresensis*. The origin of Manremyc.

It is true that the Experimental Tuberculosis Unit of the Germans Trias i Pujol Institute started its activity with the incredible circumstance of being able to construct the high security animal facility. The unusual determination of the then Hospital Manager, Dr. Navas, together with the head of the Microbiology Service, Dr. Ausina, led to the construction of an installation that was unique in Europe in 1997. Only four years earlier WHO had declared the World Emergency Against Tuberculosis for the first time in history. That is, the certification

of a complete failure. When I was studying medicine (not so long ago ...), tuberculosis was practically classed in the category of diseases such as smallpox or polio, that is, diseases that were either eradicated or on the verge of being so. Nothing further from the truth. To use an English expression, tuberculosis is “the elephant in the living room”.

I have been asked many times how it is possible for me to devote myself to this challenge. The pertinent question would be how I could have devoted twenty years to an illness that everyone disparages. An enormous elephant, which in spite of occupying a large space in our living room, where it drinks coffee or tea with pastries with us, and nobody talks to him? The research investment deficit is extraordinary all over the world. In addition, the Spanish state has traditionally looked down on research. How can a scientific career be possible in this field? Well, because in spite of everything, planet Earth has enough critical mass to detect and fight against this great challenge.

I refer to people like Professor Patrick Brennan who started the study of mycobacteriosis at Colorado State University in the 1980s, and who encouraged Professor Ian Orme in 1986 to begin experimental mycobacterial studies. Or Professor Juraj Ivanyi, who has been immensely kind to accompany me today. They kept the flame alive in the context of a world in which it was assumed that with the new “short term” therapy, which required only six months of treatment, tuberculosis would be eradicated by the year 2000.

The flame was also kept alive in Catalonia. Interest in tuberculosis research was maintained thanks to the transmission of knowledge from Dr. Pere de March, disciple of Dr. Lluís Sayé, a living flame that was transmitted to the field of microbiology, with doctors Vicenç Ausina, Marina Luquín, Pere

Coll, Julià Gonzalez or Fernando Alcaide; among the pneumologists, like Dr. Joan Ruiz Manzano and Dr. Rafael Vidal; prison doctors, like Dr. Marco; pediatricians like Dr. Neus Altet and epidemiologists like Dr. Joan Caylà, who directed and instigated the plan against tuberculosis from the Public Health Agency of Barcelona in 1986 and which was the great galvanizer of the multidisciplinary meetings that were consolidated with the creation of the Barcelona Research Unit into Tuberculosis in 1992.

Two years later, as explained in the paper, with the introduction of Dr. Albert Pahissa: “Pere-Joan is a workhorse,” I fell into the hands of Dr. Vicenç Ausina, at the Microbiology Service of the Germans Trias i Pujol Hospital, who attributed a further quality to me: “Pere Txoan, you are a scatterbrain”. And as you can read, within this scattering, I have arrived at the conviction that research is precisely that: to walk within a maze of uncertainty, groping blindly, associating unconnected ideas until arriving at “amazing results, that an expert in the subject cannot deduce”. And here I quote the essence of what a patent must be, in the words of Dr. Rafael Pi, a great expert on the subject.

Without the continuous task of technology transfer, the Unit would not have survived. In a country with few resources like ours, it is impossible to build a professional career based 100% on basic research. Very few can do it, here or elsewhere. Perhaps it can be done momentarily if a good international project is achieved. But that does not last forever. A “crutch” is required, be it a permanent public position in the health service or at university, where it seems that time spent researching is stolen, or that a day consists of 40 hours ... The other option is to collaborate in technology transfer. That has been our case. However, far from the security of a permanent position, technology transfer is an activity that requires great flexibility and a continuous dia-

logue with the business world. The big question is always: how to achieve value for a new concept so that it may be marketed in the form of a product? In this field I have had the privilege of discovering people like Mr. Pepe Martínez, a transfer enthusiast thanks to his experience of working in the United States. In this area, uncertainty avoids the virtual and ethereal world of ideas in order to immerse itself in the purely material. And here it has been essential to be part of a team like the one that Jaume Amat and Isabel Amat were able to build. You need someone who knows how to make the bridge, who knows how to speak and understand both languages, academic and business. And that is very difficult. Because someone has to take the economic risk. If finding money to do experiments is difficult, imagine when the magnitude reaches several zeros on the right. When the one who assumes the risk cannot be the Welfare State, but a person, with administrative and legal obligations.

And Pepe Martínez was one of those people who, with Mar-tita, his wife, assumed this personal risk 18 years ago. They risked much of their assets, a venture for which they still have not received any return. And then Tedy Garcia, who also gave his support, with his father initially, and later alone. Like Ignasi Biosca, from Reig Jofré, Joan Puig, from Kymos, or like the small investors who have put their savings into Manremyc. They are discreet people, who take a risk for the technology of our country and thanks to their efforts have contributed decisively to the advancement of knowledge. I can never thank you enough for your support. So may this ceremony also serve to recognise your contribution.

We scientists panic to come out of the trench of the knowledge frontier to go and defend a particular project. To defend means carrying out all the tests that government requires in order to be able to bring a product safely to market. But allow me to

repeat myself and again show the immensity of our ignorance. The panic that arose in us that despite the compliance of the toxicological tests carried out, the inoculation of RUTI could cause an adverse reaction to healthy volunteers who participated in phase I, led us to consider the phenomenon of tolerance. And from there came a new project, that of inactivated *Mycobacterium manresensis*.

Once, visiting the Bill and Melinda Gates Foundation, a journalist asked a researcher about what motivated her to work. And she replied, "Every day I come here I know that a person dies from tuberculosis every 15 seconds." It surprised me a lot, but it's true. I have never passed this mantra on to my team. It is unnecessary to generate an unbearable pressure. But the response I once heard at a congress is also unnecessary. The speaker came onto the stage and began to clap his hands slowly, for about a minute. The public, surprised, listened to him politely. Then the speaker, as he continued clapping his hands, said "every time I clap my hands a person dies from tuberculosis," and then a voice came from the audience: "So stop clapping!"

It is the elephant that nobody notices but who drinks tea and eats pastries in our living room. Because he is polite and does not wave his trunk around much, and does not say "Hello, hello, I'm an elephant, take notice of me", then that's it, nobody does. With tuberculosis we are faced with an enormous challenge, but we all hide from it because we think it only affects pariahs, the poor, people with bad habits, and we are nothing like that. But all this is a great lie. *Mycobacterium tuberculosis* is transmitted through the air, no risk factor is required to infect us, in fact one-third of the world's population is infected with it, and the origin of the infection is identified in only 20% of cases.

And I want to finish, I would not stop talking about tuberculosis, but neither do I want you to enter into a tantric experience. That is why I would like to finish this presentation with even more acknowledgements. Especially to Dr. Cris Vilaplana, who risked doing the thesis with us and has become my right hand in the last 10 years in the Unit, and to Jorge Díaz, who has taken care of the animal facility practically from the beginning, as well as to all the students and technicians of the UTE, to all the staff of Archivel Farma and of Manremyc. I would also like to extend my gratitude to all the staff of the Germans Trias i Pujol Institute and Hospital, first of all at the Department of Microbiology, obviously, but I would like to mention especially the help from Pathology. The enthusiastic approval of Dr. Evelio Ariza has meant that we always have had a leading pathologist. Firstly, Dr. Roger Llatjos, a childhood friend, and later Dr. Gustavo Tàpia, who was my student at the Teaching Unit of Can Ruti. I would also like to acknowledge the collaboration of the Radiology Service, with the enthusiasts Dr. Jordi Becchini, Dr. Ricard Pérez and Dra. Montse Tenesa; that of Pneumology, especially to Dr. Joan Ruiz Manzano; that of Pharmacology, with Dr. Joan Costa and Dr. Eva Montané and that of Paediatrics, with Dr. Carlos Rodrigo and Dr. María Méndez, jointly with the Paediatrics services of Vall d'Hebron and Sant Joan de Déu, with the enthusiasm of Dr. Ton Noguera. And all the people who have collaborated from the UPC, especially Dra. Clara Prats. Without all of you, this adventure would not have been possible.

I would also like to especially remind the whole family of TBVI (Tuberculosis Vaccine Initiative) for all the times and ideas shared during the last 12 years, especially in the alpine village of Les Diablerets and in its MTB bar. Initiatives like this have been crucial in the fight against tuberculosis.

Finally, I would like to thank my chorus, the ARC, led by Emilio de la Linde, have not doubted a second to accompany me in this act. Since I started my medical internship I am part of. The search for harmony, the fourth of tone, the musical sensibility in the end, has been my secret weapon. Essays on Tuesday evening meant a lot to build my inner peace and have been a source of inspiration for not a few ideas and experiments.

Thank you so much.





1. FOREWORD

I was ‘savagely’ educated in the amiable atmosphere of Manresa’s Arcadia - amid a homely climate of book worshipping fostered by my mother, Conxita, and incessant music from the Conservatory of Music, the piano of my sister Assum and the pianist of Can Torra. My first microbiology teachers were Dr. Josep Trapé and Dr. Ernest Boquet. They guided the bug I got from reading a book I found at the Popular Library in Manresa - *El microscopi*, by Salvador Maluquer i Nicolau. Thanks to them I was able to set up a microbiology laboratory at home and start my research into the bacterial flora of the Cardener River. My first successes sprang from there: special mention in the Caixa de Manresa Award and the IEC Student Award. In the haven of Manresa I was fed by biology teachers Lluís de Peguera, Cati Sellarés (who was cruelly taken from us in the terrible Saint John’s Day accident of 1984), Vilaplana, Barrachina, and the critical spirit of my Catalan teachers Nasi Puig and Quico Pons. That haven was marred only by Dr. Llor’s convoluted maths exercises, which give me nightmares to this day.

My happiness was shattered when I applied to the Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), where one fatal line momentarily thwarted my academic ‘career’. For the first time in my life I was rejected: *numerus clausus* denied me a place on the Medicine degree. The only person before me under that line was Marc Armangué, an illustrious Manresan and today a renowned aesthetic medicine specialist in London. In our anger we joined a hunger strike in front of the university admissions

department. The action was soon cut short, however, when at midnight one of the so-called strikers pulled an enormous tuna baguette from his coat pocket (“my mother, you understand...” was his defence, the idiot).

The following day was the last chance to enrol on any other course so we all hurriedly left the strike to sign up for our second option. As the strike leader lectured us, *“A timely retreat is a victory”*. Sometimes in life you have to walk away; the important thing is to go on. It turned out to be fortuitous. I was happy in the first year of Biology and I made peace with physics and maths (I still have my notes). Thanks to Dr. Nart I managed to understand what differential equations were for! I also discovered the model of rabbits and foxes, the prey-predator model, the legendary Lotka-Volterra, which I still see is applicable all over.

The law changed. Everything changes. And I had a second chance, a second admissions test that got me onto Medicine, where my initial panic about studying anatomy (I did not see how so much knowledge could be retained) turned into fascination in Professor Domènec’s classes. Our great hero! I still remember his leaving speech in second year when he talked about the golden oranges in the Garden of Hesperides.

After that I went to the Vall d’Hebron Hospital Teaching Unit. I wanted to go to Hospital del Mar with infectious diseases but none of my friends were going. Joan Baptista Soriano, who also had the research bug, was the lucky one who did go, becoming a researcher in fourth year through a special programme that only Hospital del Mar offered. I must admit that I was very envious of him for that. To me Joan Baptista has always been an example of determination. However, perhaps because he was a RCD Español fan he did not draw me in enough and so I

became the founder of the 'Manresa Consulate' on Avenida del Jordà, with Josep Torres, Jordi Serra and Lluís Cecchini. The Consulate became a kind of commune with a smattering of associate members: the energetic Emili Iraculis from Barcelona, the amenable Xavi Jiménez from Figueres and the melancholic Ernest Palomeres from Sant Feliu de Guíxols. And why not also recall the trust our landlady Senyora Virginia placed in us, a complex patient who had a COPD asthmatic emphysema, and the ever-present myth of her son, Carporzorro, a sergeant in the Civil Guard, as well as the concierge, Toni, who had tuberculosis and died of massive hemoptysis.

It was a small, inhospitable, stifled apartment. The Manresan Arcadia was coming to an end. Beginning a life in Barcelona was an upheaval. It was the start of the madding crowd; meeting such extraordinarily energetic characters as Dr. Albert Pahissa. With those wild eyes and that shiny pate about to explode, he clearly showed us the symptoms of a patient on the verge of toxic shock syndrome. I turned my attention to the world of medicine. In fourth year I became a student doctor at Delfos Hospital, led with an iron fist by Dr. Dropking. It was there I learned battlefield medicine and saw a good few malformations from the therapeutic thoracotomies that were practiced on tuberculosis patients. Tuberculosis seemed very exotic at that time. In 1990 it was thought to have been beaten, like smallpox. It was also there where I had my first near-fainting experience when helping Dr. Oller with a femoral head replacement.

The research bug resurfaced while I was working with Dr. Albert Pahissa. An assistant was needed for Dr. Joan Gavalda who was returning from Rochester to start his experimental endocarditis model on rabbits, and I signed up without a second thought. I realised immediately that I had joined a team of

‘losers’. Dr. Pahissa’s conviction had led him to found the Infectious Disease Unit following a battle with the Department that he initially lost as they refused to give him beds, but did not take long in finally winning. I was part of that fabulous team for three years, working shoulder to shoulder with Joan Gavalrà. It was a team of ‘crazy’ pioneers whose conviction, confidence and aim to win in spite of huge difficulties left an indelible impression on me and attenuated my new failure: my less than brilliant mark in my first resident medical intern exam (‘MIR’). Part of the problem was Thomas Mann’s *The Magic Mountain*. That thick, intense book was supposed to be my light relief from cramming. Evidently I had spent a bit too much time with it...

My mark was still too low in the second test to stay in Dr. Pahissa’s team but Albert put me in the hands of the no less energetic Dr. Vicenç Ausina from the Microbiology Service of Germans Trias i Pujol Hospital. “Vicenç, Pere-Joan is a work-horse.” That was my business card to start my MIR.

Vicenç, with whom I finished my training, added “Pere Txoan is a scatterbrain.” He also gave me a great piece of advice: nothing that you cannot prove with paper and a pencil is of any use. He sent me to Colorado State University where I was at the orders of a charming English rebel: Professor Ian Orme. He was yet another energetic character who along with Dr. Andrea Cooper taught me how the experimental mouse model for tuberculosis worked.

Just a year before (in 1993), the WHO had declared tuberculosis (TB) as a global public health emergency following the epidemic in New York. Suddenly there was a call for experimental tuberculosis experts. Basic research had ground to a halt in the

1980s when it was thought that the new ‘short’ six-month ambulatory combination therapy would eradicate the disease by the year 2000.

The only mycobacteria researchers had been relegated to studying leprosy, which was still deemed a challenge. Prof. Patrick Brennan, an Irish biochemist, poet and art lover, stands out from that crowd, managing to set up a group to study mycobacteria in 1980 at Colorado State University in Fort Collins. It was he who six years later brought in Prof. Ian Orme to work under legendary professors Robert North, George Mackaness and Frank Collins at the Trudeau Institute in Saranac Lake, New York, from 1982 onwards. Ian introduced the study of immunology in mycobacteria, creating the animal experimentation laboratory in mycobacteriosis and founding the MRL (Mycobacterial Research Laboratories).

Ian was one of the few people at the time ready to resume TB research as he was one of the only global experts in the mouse model, a model that was undergoing the revolution of transgenics and cell immunology – exactly what was needed to deliver the fatal blow to TB. He and Dr. Andrea Cooper, then post-doc, had recently carried out experiments on the interferon-gamma deficient mouse (IFN- γ KO), which proved the importance of cytokine in controlling the *Mycobacterium tuberculosis* infection.

My stay at Fort Collins gave momentum to what would be the primordium of my thesis. Ian’s generosity knew no bounds and when I told him I wanted to take as much information as possible to build a replica of his laboratory at Germans Trias i Pujol Hospital, his only condition was that I invited him to the inauguration.

It was said and done. And so, one year later, thanks to both the manager at that time - the no less energetic Prof. José Jerónimo Navas and Vicenç's conviction, in the summer of 1997 I invited Ian to see the brand new (half-finished) laboratory. This was to be the origin of the Experimental Tuberculosis Unit (UTE).



❖ 2. MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS, IN PRAISE OF SLOWNESS

Mycobacterium tuberculosis (*Mtb*) is a bacillus that can be transmitted in aerosols from patients with tuberculosis. This is linked to the characteristics of its cell wall, which is extraordinarily thick and hydrophobic. Its other capacity, which is surprising from an intuitive and evolutionary standpoint, is that it is extremely slow. It generally takes up to 24 hours to double, which is remarkable if we consider that pathogenic bacteria usually take just 20 minutes. The third characteristic is its ability to avoid the innate bactericidal mechanisms of the alveolar macrophage, within which it multiplies.

When growing intracellularly it eludes one of the basic mechanisms that protect against infectious diseases: antibodies. This means that to contain the infection, the host must resort to cellular immunity; that is, it must 'wait' for the bacilli to reach the peripheral lymph nodes to be recognised and trigger the proliferation of T lymphocytes, especially CD4 Th1 types that can produce interferon-gamma (IFN-g). These lymphocytes are then transferred to the focus of infection to activate the alveolar macrophages infected with IFN-g. This enables them to destroy virtually all bacilli, with the exception of those with minimal metabolic activity, which are known as dormant bacilli.

The ability to go into a dormant state is a universal mechanism in bacteria. It is a defence mechanism against attacks from the environment. However, its ability to 'hunker down' combined with its slow reproduction make for a diabolical combination because it is very hard for the host to 'get clean'. As a result, *Mtb* infection has the characteristic that it stays in the body for significantly longer than other bacteria. We can do a simple calculation to measure it in relation to its multiplication time. The division time of *Mtb* is 24 hours (1,440 minutes), which divided by the division time of *Streptococcus pyogenes* (20 minutes) gives a ratio of 72. If we consider that tonsillitis can be eliminated with two weeks of antibiotic treatment, for *Mtb* it would take 144 - over two years! Furthermore, if antibodies do not provide protection and we must rely on Th1 lymphocytes to find the focus of infection, it is not hard to understand the difficulty of controlling a focus of infection from *Mtb*.

This is the phenomenon of latency: *Mtb* causes a latent infection. However, this process is painless and entirely asymptomatic, and has no public health repercussions since people with a latent infection cannot infect others. In fact, it is estimated that one third of the world's population has a latent *Mtb* infection, which is why we explain tuberculosis by drawing an iceberg, because the only dimension of it we can actually see is the disease that we call tuberculosis (TB).



❧ 3. THE DOGMA OF THE ‘STATIC’ NATURAL HISTORY OF TB. ORIGIN OF THE UNITARY THEORY

The first question that we must ask, then, is how and why the latent infection becomes a disease. The ‘official’ or most widely accepted theory is the Unitary Theory, which was published in the year I was born - 1967 - by William W. Stead from the Marquette University School of Medicine (Milwaukee, Wisconsin, USA) (1). It is based on the experience of mass X-ray TB screening campaigns carried out in the aftermath of World War II in Europe and the US. Mobile X-ray units were set up at ‘hot spots’ such as outside cinema halls, theatres and football grounds, where people were encouraged to have a chest X-ray. Screening was also carried out in schools.

The observations made led to the hypothesis that in paediatric age groups the infection developed in the lower lobes and lymph nodes. There could also be systemic dissemination, which led to extrapulmonary TB, typically in the metaphysis of bones or cervical lymph nodes. Once the immune response had been triggered the dissemination stopped, but some lesions could remain for decades while the bacillus was maintained in a dormant state, especially in the upper lung lobes. If these bacilli were reactivated due to some type of immunodepression, they caused the classic adult TB, characterised by infiltration and/or cavitation in the upper lung. In fact, in many adults calcified lesions were observed in the lower lobes and lymph nodes (known as the Ghon Complex), as a result of controlling

Mtb infection in childhood (Figure 3).

This interpretation, called the Unitary Theory was based on two principles:

1. Once infected, always infected.
2. The immune response avoids reinfection.

We now know these principles to be inaccurate. In fact, the bacilli can be eliminated definitively, and the immune response does not prevent reinfection. Actually, many authors in the early 20th century such as Francis Marion Pottenger (University of Southern California, US) and Georges Canetti (Institut Pasteur, Paris) (2) had already explained that the more reinfections there were, the more likely TB was to develop, particularly if they were concentrated in the upper lung (3). Therefore, in an area with a high incidence of TB, the probability of developing TB is much greater (4).

In the first half of the 20th century there were two theories to explain the development of the disease in the upper lungs. Both were based on the lower mobility of the parenchyma in the upper lobes (5). This is because the movement is produced when the diaphragm contracts at the base of the lung and it 'hangs' from the apex of the lung. Therefore, there is far less movement in the upper lobes as well as less ventilation and air retention, which causes greater pressure in the alveolar spaces and impedes good blood circulation. This leads to less exchange of gases and oxygen accumulation (Figure 4).

So, it was argued that bad blood circulation resulted in poor lymphatic drainage. This is why TB patients were recommended long periods of bed rest to improve drainage and eliminate

the bacilli (6). On the other hand, it was thought that the high concentration of oxygen was conducive to *Mtb* growth (7).

In immunocompromised patients and in children this advantage is not necessary, which means the disease can develop in any pulmonary lobe (3).





4. WHY WE CANNOT CONTROL TUBERCULOSIS: THE SHORTAGE OF TOOLS ON ALL FRONTS

Figure 5 shows a historical perspective on the importance of TB in relation to other infectious diseases. In the last 200 years, two billion people have died from TB. Although mortality has decreased, the absolute number of cases does not seem to have not dropped in the last 15 years (8).

The lack of control results in shortcomings across the board. Firstly, in diagnosis (Figure 6). It is estimated that a third of cases are never diagnosed. This situation is particularly dramatic in Africa, where that average is as high as 50%. The reason is because TB is difficult to diagnose. According to the WHO, the disease can be suspected when a person has had a cough for at least 15 days. To confirm a diagnosis, the bacillus in the sputum must be identified using the Ziehl–Neelsen stain. This technique has low sensitivity and must therefore be supplemented with a sputum culture, if a laboratory with biological safety is available to process the samples. Many countries cannot afford this. Methodologies such as GeneXpert, which uses molecular biology techniques in a closed system that does not require handling the sample, have entailed an improvement. However, this is a very expensive system that is currently only affordable because institutions such as the Bill and Melinda Gates Foundation subsidise it.

We have already discussed treatment. Therapy with three or four drugs lasting for six months was supposed to eradicate the

problem. But other problems arose, such as major variations in bioavailability, failure to fully complete the treatment, and not administering the drugs together, which fosters the phenomenon of spontaneous mutation in the bacillus and the emergence of multidrug-resistant strains. This is one of the issues that the WHO sought specifically to tackle after declaring the global emergency in 1993. Drawing on the experience in the US, Directed Observed Therapy (DOT) was stepped up.

When it comes to prevention, the Bacille Calmette-Guérin, or BCG, has been available since 1924. This is prepared from a strain of the attenuated *Mycobacterium bovis* by performing multiple subcultures in an artificial environment. It is the most commonly used vaccine. An estimated two billion doses have been administered. However, various studies indicate that its efficacy is highly variable (between 0 and 80%). Nevertheless, there is consensus around its capacity to prevent rapidly progressive TB, either miliary TB or tuberculosis meningitis, which can cause death among infants. This is why in countries with a high incidence (of TB) it is administered to newborn babies, whereas it is advised against when the prevalence of the infection at six years is lower than 2% (9).



❖ 5. THE FIGHT AGAINST TB IN CATALONIA

Figure 7 shows some data on TB mortality in Catalonia in the early 20th century, when it was the primary cause of death among young people. It is therefore no surprise that efforts were also made to improve control in this part of the world (Figure 8) (10).

Dr. Jaume Ferran, one of the fathers of bacteriology, was the first to focus on it. Founder of the Municipal Laboratory of Barcelona in 1886, he was coming to the end of his scientific career at the Institut Ferran when he developed the hypothesis of the polymorphic evolutionary cycle of *Mtb*, and designed a vaccine against the ‘alpha form’ of the bacillus, which was used to some extent. One of his pupils, Dr. Joaquim Ravetllat, a vet from Salt who was a researcher at the Alfonso XIII National Hygiene Institute, was influenced by this theory and focused on another form, the ‘attack form’. With this form he proposed obtaining a specific serum, obtained by immunising horses, which would be used to treat patients and achieve passive immunisation. Later, Dr. Conrad Xalabarder, head of the “La Caixa” Anti-TB Project, the ‘White Dispensaries’, continued studying the filterable forms of the cycle that Ferran had proposed, including Munch granules or L forms, using the first electronic microscope in Spain (1950). Xalabarder also contributed to anti-tuberculosis therapy by proposing the sulphate radical as a key factor in destroying *Mtb*.

It was Dr. Ramon Pla who picked up Ravetllat’s hypothesis and launched the Institut Ravetllat-Pla to scale production of this

serum and market it very successfully, especially in Latin America.

However, the most important person in the fight against TB was unarguably Dr. Lluís Sayé. A staunch defender of the BCG vaccine, he obtained a strain from Dr. Calmette himself and began using it in Catalonia. The Barcelona Municipal Laboratory was one of the first producers in the world, and continued to make the vaccine until 1994. It is important to stress the work of one of the people behind that, Dr. Pere Domingo, who was forced into exile by the Civil War. He took charge of the TB programme in Cuba and brought a highly significant innovation to administering the BCG orally using an ice cream, the Glacivacuna BCG. In the 1950s, 500,000 children were vaccinated with this formulation (11), a preparation that returned to the original oral format of the BCG.

I would also like to mention Dr. Pere de March (Figure 9), who I was able to meet in person and who was a pupil of Dr. Sayé. Thanks to his vast knowledge of TB epidemiology, newborns in Catalonia stopped receiving the BCG vaccine in 1974, because of the low infection rate among 6-year-olds.

In the fight against TB in Catalonia, it is worth noting the work of Barcelona City Council, which implemented a Tuberculosis Prevention Programme in 1986. Dr. Joan Anton Caylà Buqueras ran this until last year, when he retired and was replaced by Dr. Àngels Orcau. With a potentially vulnerable population in deprived neighbourhoods and young drug users using HIV-infected needles, the authorities launched an active surveillance programme. As Figures 10 and 11 show, this programme firstly identified the number of real cases. As can be seen in Figure 10, from 1986 to 1992 - the year Barcelona hosted the Olympic Games - the number of cases identified

went from 27 to 67.67 per 100,000 inhabitants! This was due both to identifying previously unknown cases and the increase caused by the AIDS epidemic. The upshot of this programme, which involves tracking down patient contacts, is a reduction to 16 cases per 100,000 inhabitants (12). This decrease has been boosted by preventive treatment for people living with HIV, though also slowed down by the increase in immigrants, although in absolute numbers, patients born in Spain comprise the majority.

Dr. Caylà was also the driving force behind the Tuberculosis Research Unit in Barcelona, thanks to which he was able to bring together a multidisciplinary group including professionals from the fields of basic science, microbiology, pneumology, family medicine, epidemiology and social work, enabling more in-depth study of this disease. These efforts have had many outcomes, including the reconfirmation that TB predominantly affects men and that smoking is one of the most important risk factors, to which not enough attention is paid (Figure 11).

Among others I would like to mention Dr. Jose Alcaide Megías, who until his transfer in 2006 was responsible for the Tuberculosis Control Plan in Catalonia, which was included in the Health Plan for Catalonia in 1991, and Dr. Neus Altet, whose particular interest is in paediatric tuberculosis and who is a great scholar of the disease.

On the issue of combating TB, it is also necessary to draw attention to the enormous efforts made within the Catalan prison system. In 1990 all facilities were provided with basic X-ray equipment, a doctor was assigned to be in charge of the programme (1991), and a prevention and control protocol (1994) was developed. Dr. Andrés Marco undoubtedly played a key role here.

All in all, we must thank the Catalan health community for its enormous interest in this disease, which has forced politicians to intervene for prevention, despite not seeing a real social demand. This disease is hugely stigmatised and suffered in silence because of its association with social marginality (Figure 11), although what people fail to realise is that as an airborne disease, anyone can catch it. Paradoxically, when doctors find that a pulmonary condition is TB they see it as good news as the treatment success rate is very high. The stigma attached to it, however, is huge. Figure 12 shows one example: when I publicly made the simple suggestion that the King Emeritus may have had TB, my superiors and I landed in hot water.



❖ 6. ORIGIN OF THE ‘DYNAMIC HYPOTHESIS’. IMPORTANCE OF FOAMY MACROPHAGES IN TB

Coming back to my scientific career, in 1997 I began the final phase of my thesis *Humoral response in the experimental model of murine tuberculosis. Importance of glycolipid antigens in the M. tuberculosis cell wall*. The title pretty much says it all. The aim was to flesh out the research that Dr Marina Luquin’s group at the UAB had been doing for some time on components located at the peripheral level of the bacillus cell wall. It seemed that they could be useful to design a new test based on antibody detection. The results in the mouse model were discrete but the ‘secondary’ results that emerged were fundamental to better understand the physiopathology of the infection and to later design the RUTI vaccine.

Firstly, this was the ‘finding’ of a new cell type involved in the infection. Together with the Pathological Anatomy Service, which had been on board from the outset thanks to the enthusiasm of Head of Service Professor Aurelio Ariza, and the initial help of Dr. Roger Llatjós (a friend from Manresan Arcadia) and later of Dr. Gustavo Tapia (who was my student at the Can Ruti Teaching Unit), we had identified some time previously that there were foamy macrophages in the granulomas commonly found in tuberculous lesions among patients with AIDS. However, they had never been described in the mouse model of TB. Moreover, they were confused with epithelioid cells, that is, activated macrophages.

The day before I was due to go and make copies of my thesis, I had a minor panic attack imagining the jury asking me, “When do these foamy macrophages emerge?” So I reviewed all of the slides and realised that these macrophages appeared in the chronic phase of the infection and around the granulomas, and also that some of them were infected! This discovery was major because in the acute phase the bacilli were observed within the macrophages, at the centre of the lesions; but in the chronic phase they tended to disappear, although they could be found isolated in some of the foamy macrophages that surrounded the lesion. The deduction was clear: on ageing, the macrophages became foamy and were drained to the periphery of the granuloma, and some of them carried dormant bacilli.

This idea clashed head-on with an article that Professor Ian Orme had just published (Figure 13), proposing that infected macrophages were already present from the beginning and that groups of lymphocytes entered the granuloma later (13). The capacity of the lymphocytes to enter the granulomas enabled better control of the infection, since it allowed for better activation of the infected macrophages as compared to the infection in guinea pigs – one of the most frequently used experimentation animals – in which the lymphocytes remained outside. Fortunately, I knew exactly which experiment this hypothesis was based on as it had been carried out by Dr. Beth Rhoades, then one of Professor Orme’s PhD students (14). It contained a major mistake: the infective dose they had used was ten times higher than usual, so they had lost the detail of the initial stages of the infection.

Obviously I did not dare to highlight this discovery in front of the thesis jury because it contradicted the world’s greatest expert in the subject. However, I did have time to amend the drawing that would eventually be in the thesis (Figure 13).

Later we studied those cells much better (Figure 14). Working on the samples to make observations using electronic microscopy, with the help of Dr. Isabel Ojanguren we could better characterise those cells by staining semithin sections with toluidine blue. These observations were the basis of Dr. Neus Cáceres' thesis (15). Later, a team from Toulouse led by Dr. Frederic Altare found these cells in their *ex vivo* granuloma model made entirely from human blood (16). This caught the attention of Dr. David Russell, who also 'discovered' them in human lung samples and so invited Altare and I to write a paper for Nature (17), although I was not able to include all of the knowledge we had about the dynamics of these cells. From that point on, ten years later, everybody started to see foamy macrophages in tuberculous lesions!!

The thesis also allowed us to delve further into the nature of intragranulomatous necrosis. In the mouse model it was not observed naturally. The idea was that if we could generate it, we may find more extracellular bacilli and the formation of antibodies would be more significant. After a great deal of thought I opted for Schwartzman's theory, which Professor Graham Rook (from University College London) had picked up on, to cause necrosis to tissues and instilling an extract of LPS (lipopolysaccharide) of *Salmonella typhimurium* intranasally. Dr. Schwartzman said that cutaneous inoculation of LPS caused a necrotic reaction in a 'ready' host; in other words one that had been intravenously inoculated with LPS. At that time, it seemed to me that this phenomenon could explain the Koch Reaction. Professor Robert Koch experimentally described that in guinea pigs previously infected with *Mtb*, when the cutaneous bacillus were inoculated there was a reaction of local necrosis that prevented systemic dissemination. That was the origin of TB treatment with 'tuberculin' - an extract of *Mtb*

that would cause a reaction to destroy the bacilli in the active lesions. However, that reaction turned against him. Because tuberculin therapy failed to achieve the spectacular effects envisaged, but also for other political and economic reasons that have been studied extensively (18,19), the therapy was heavily criticised, to such an extent that it was mistakenly blamed for inducing miliar TB. Therefore, when new TB vaccines began to be designed in 2000, the 'Koch reaction' was one of the most important aspects to avoid.

We were therefore able to induce intragranulomatous necrosis from the Shwartzman phenomenon (20), which was key in designing the RUTI vaccine.

In any event, the major discovery of the thesis was to identify the dynamics of the foamy macrophages, through which the bacilli were drained out of the granulomas. This was the origin of the 'dynamic hypothesis' of tuberculosis infection (21). Contrary to the 'static' concept of a dormant bacillus that is reactivated from an old lesion by means of an immunosuppressive mechanism that nobody had discovered, this scenario was one of constant reinfection that allowed the bacillus to survive in the lung. This hypothesis also provides an explanation for empirical practices in controlling TB that would otherwise be unexplained.

Firstly, it enabled us to understand why chemoprophylaxis works against the latent infection. In the 1950s, doctors at the Medical Research Council began administering isoniazid to infants born to mothers with TB. These children would have had no future were it not for this treatment to prevent the disease.

This has become one of the primary WHO strategies to fight the disease in countries seeking to bring it under control. When an individual is diagnosed, the disease is actively detected by carrying out a tuberculin or Mantoux test on people in close contact with the patient to screen them for the infection. If they test positive, they are offered nine-month treatment with isoniazid (22). This is incongruous with the current dogma, as if we consider that the bacillus may be dormant for years in an old lesion and that isoniazid is not active against dormant bacilli, the treatment would have to be administered for years until the bacillus is reactivated.

However, it does make sense with the ‘dynamic hypothesis’. Isoniazid is administered to prevent dormant bacilli from causing a reinfection. This means that the foamy macrophages are drained with the dormant bacilli and that most bacilli will be expelled by the digestive system, while those that go back to forming part of the aerosols produced in the bronchioles, which return to the lung parenchyma to start the infection, will be destroyed (23,24) which makes treatment-compliance extremely difficult. Current knowledge of latent bacilli and of the lesions with which they are associated suggests that these bacilli survive in granulomas with a central necrotic core and an outermost layer of foamy macrophages (FM (Figure 16). Dr. Antonio Bru, a mathematician from the Universidad Complutense de Madrid accidentally observed this concept that I wanted to represent mathematically (Figure 17). He called me and asked me to design a mathematical model for granuloma formation (25). This new line of research allowed me to contact Dr. Clara Prats and the team that Dr. Dani Lopez from the UPC led, with whom we have always tried to understand all of our results from a physical-mathematical perspective, which has enabled us to glean a lot more from the experimental research carried out at the UTE.

Finally, it also allowed us to understand why the disease is diagnosed in children using gastric lavage. In children, tuberculous lesions rarely cause cavities. Therefore, the presence of bacilli in sputum is difficult to understand. Together with the difficulty of collecting a sputum specimen correctly, this is why for the last 100 years or so in the paediatric population TB has been diagnosed by using a gastric lavage to detect bacilli. This is explained by the constant drainage of bacilli carried out by the foamy macrophages.



❖ 7. ORIGIN OF RUTI, THE IMPORTANCE OF ARCHIVEL FARMA

The dynamic hypothesis gave rise to the RUTI vaccine. The idea was simple: in both the chemoprophylaxis of the latent infection and the second treatment phase of the disease, which lasts for four months, the drug administration period is extended because there is always the risk of reinfection when dormant bacilli are naturally drained. Due to this constant reinfection process, the immune system eventually focuses production of Th1 lymphocytes on antigens generated by bacilli in active growth. It thus abandons the search for dormant bacilli, which must then be naturally drained if they are to be eliminated (26).

The RUTI vaccine, then, is based on fragmenting cultivated *Mtb* bacilli until they reach the stress phase that makes them dormant. These fragments contain antigens corresponding to bacilli in the growth phase and dormant bacilli. A procedure is performed to eliminate lipoarabinomannan from the bacteria surface. This molecule has a very similar structure to LPS and, therefore, to the molecule that triggers the Shwartzman phenomenon; i.e. the molecule that can potentially trigger the Koch reaction.

The RUTI vaccine was designed to be therapeutic and to supplement antibiotic treatment of both the infection and TB itself (23) which makes treatment-compliance extremely difficult. Current knowledge of latent bacilli and of the lesions with which they are associated suggests that these bacilli survive in

granulomas with a central necrotic core and an outermost layer of foamy macrophages (FM). Why is antibiotic treatment needed?

1. To quickly eliminate bacilli in active growth.
2. To decrease the local inflammatory response and thus avoid any local reactions that may lead to necrosis (Koch reaction or Shwartzman phenomenon).
3. 'Mature' granulomas are full of macrophages that are already activated and therefore suppress the action of new lymphocytes entering. The concept is that a macrophage cannot be activated twice. With antibiotic treatment the granuloma tends to disintegrate and cleanse, and new macrophages enter to phagocytise the cell debris. This is when it is effective to stimulate the host by encouraging new lymphocytes to enter and to act effectively.

What does RUTI do post-treatment?

1. After antibiotic treatment has prevented the inflammatory response, there is a risk that *Mtb* will be locally reactivated again, as there is no feedback from the lymph nodes. The new immune stimulus avoids this phenomenon by promoting the proliferation of lymphocytes to fight *Mtb* and increasing their quantity at systemic level.
2. Modify the profile of the immune response against *Mtb* making it broader by firing a round of shots; i.e. causing it to generate more lymphocytes, not only against the growing bacilli but also against the dormant ones.

This concept had ‘buy-in’ from an *avant la lettre* technology transfer enthusiast in Catalonia, Mr. Pepe Martínez. Pepe is from Murcia and studied chemical engineering in Catalonia before going on to be the vice president of a perfume multinational. Life had taken him to the US, where he lived for many years and saw how start-ups were created to take inventions from universities to market. On his return to Catalonia he wanted to do the same and so he created Archivel Technologies, in honour of his mother who had been born in that eponymous town in Murcia. Its initial mission was to innovate in perfume quality. However, when he learned about the possibility of creating a new TB vaccine, he enthusiastically threw his weight behind it.

This was around the year 2000 and the RUTI vaccine was still an idea on paper; indeed, it was as yet unnamed. We had not been able to do many experiments. I was still an intern under myself, with scant resources. When Dr. Vicenç Ausina saw Pepe Martínez signing a collaboration contract to develop a new therapeutic vaccine for TB, he literally saw stars. His astonishment was so great that he said words to the effect of “Pere Txoan has a lot of crazy ideas. You will join the Service to evaluate a new detection kit for *Aspergillus* infection,” to Isabel Amat, who was starting as an intern at the Germans Trias i Pujol Institute (IGTP) to develop the characterisation of the end product. She had no idea what he was talking about and left the meeting rather unnerved. But there was already a kind of complicity and trust between Vicenç and I, so I interpreted what he meant: don’t worry, it’s his way of offering you a plan B if this project doesn’t work out... And so we began designing production of the RUTI vaccine, in the heart of the Microbiology Service of Germans Trias i Pujol Hospital where we made the first 14 batches under the aegis of its ISO quality system.

Within four years we had already drained Pepe's account dry. The initial expectation that the vaccine could be produced under the protection of the hospital's Pharmacy Service had been thwarted by new European legislation. It now had to be produced according to Good Manufacturing Practices (GMP), which entailed building a production pilot plant on a site we found in Mataró. We had to pour a lot of time and money into the project. The preclinical toxicity tests also involved huge efforts. Not to mention the requirements to start Phase I! (Figure 20).

That miserable March my mother Conxita left us suddenly, after a long illness. One of the things I remember was when she asked me exactly what I did for a living. In other words, how could she introduce me to the doctors caring for her at Sant Josep Clinic. The only job title I could come up with that would look halfway decent was Animal Experimentation Coordinator at Germans Trias i Pujol Hospital. They were tough years that we got through thanks to an outstanding team, led by Isabel Amat and Jaume Amat. Finally, after a year seeking new investors with the project teetering on the edge of bankruptcy, we managed to talk the High Growth investment fund into taking it on and to certify the Mataró plant the day before our daughter Agnès was born, with Isabel defending the project to the Medicines Agency inspector.

With High Growth, Archivel Farma was created in 2005, beginning a six-year experience that can only be described as polyhedral or a rollercoaster. It was an experience replete with achievements such as completing the Regulatory Dossier, which was witnessed by the excellent Prof. Dr. Bosch, a member of this Academy, who helped us to prove that there was a very low risk of viral infection in the manufacturing of the RUTI vaccine; the culmination of Phase I; the building of the GMP Plant in Badalona, and the completion of Phase II in

South Africa. It also coincided with a strong communications campaign that raised the profile of our project and with the launch of Biocat, led by Dr. Manel Balcells in tandem with Dr. Montse Vendrell, which fostered biomedicine technology transfer in Catalonia, making it an area that has determined and will continue to determine productive activity in Catalonia. People started taking ownership of the RUTI vaccine. The article that Mila Pérez Oliva wrote about us in the *El País* Sunday supplement in 2006 and the TV3 30-minute report on us in 2011 (the very year that we were starting to suffer financially again) were a great boost.

It was then that a new player came on the scene - Tedy Garcia - who had seen my interview with Xavier Bosch on the television programme *Àgora* that same year and thought it was a project worth backing. Which is exactly what he did, giving the project financial security since.

Despite our intense scientific undertakings during that period, the RUTI vaccine project was not explicitly supported by the worldwide scientific community. It received no funding from the Bill and Melinda Gates Foundation or Horizon 2020. There was a different priority: obtaining a prophylactic vaccine to surpass BCG. This is why it was particularly important when in 2012 a doctor from the University of Groningen who specialised in treating Buruli ulcers from *Mycobacterium ulcerans* approached me to say that he did believe in the RUTI vaccine and that he wanted to lead a project sponsored by the European Commission. He invited me to give a talk at his university and I remember being particularly struck by how tall everybody was! That doctor was Dr. Tjip van der Werf, one of the RUTI vaccine's biggest enthusiasts. He has passed on that enthusiasm to his student Dr. Matthias Groeschel, and we are running a clinical trial with them in Gröningen and Eastern Europe.

Time has proven us right. The quest for a better prophylactic vaccine than BCG had come to a standstill following the disappointing results of the MVA85 vaccine from Oxford led by Dr. Helen McShane. That was the most advanced product and the one that everyone had their eyes on. “We have to find the Black Swan, or even better, the Pink Swan,” declared Dr. Stefan Kaufmann, the leader of the TBVAC European Consortium, which had been spearheading the search for a vaccine for 15 years (27). That was at an international symposium at the Ramón Areces Foundation, whose organisers did not deem it wise for me to present anything. I have always thought it was because Queen Sofia of Spain was inaugurating it and my republican ideals did not fit the picture. In any event, I attended as a listener and it was very worthwhile.

Dr. Kaufmann called for renewed efforts towards the 2035 horizon to generate out-of-the-box knowledge, to break the mould. I immediately recalled the words of Dr. Germain Puzo from the Toulouse Mycobacteriology Unit a year before he retired when I proposed a vaccine to stimulate the production of antibodies, given the protection we had obtained in a mouse reactivation model, with antibodies generated by the RUTI vaccine (ten years before hearing about Dr. Ravetllat and Dr. Prat’s work!) (28). “Listen Pere-Joan, if you are ‘in ze box’ you ‘ave money, if you are ‘out of ze box’ you ‘ave not,” he said with a smile in his fabulous French accent.

With the ‘out of the box’ the RUTI vaccine entered the arena. Many groups were starting to consider the concept of therapeutic vaccination, especially to fight multidrug-resistant TB. Various research groups began to ask us to repeat experiments and corroborate our results. That was very important; Jaume Amat recently confessed to me that he had had a nightmare about finding out that I had made up all of the positive results

on the RUTI vaccine. Jaume Amat, who managed Archivel until 2008, led the huge growth of the project! Eventually, in 2017 the RUTI vaccine entered a European Consortium sponsoring a clinical trial. So, under Olga Rue's leadership, RUTI hit a high and is still becoming stronger, and I am sure that it will be made available to tuberculosis patients.

That said, I would like to note that in TB one must be very humble since most of the questions have already been asked earlier by someone else, particular one of the early twentieth-century researchers. But they are probably hiding in very old books. Robert Koch himself worked on the concept of therapeutic vaccination, although his idea was attacked from the outset because his results were very discrete. What I did not expect was that tuberculin would be so widely used to treat TB until the advent of chemotherapy (19). Likewise, I would never have imagined that my teenage hero Dr. Alexander Fleming had spent so much of his career working on therapeutic vaccines. In fact, in the photo I had on the wall of my first laboratory in Urgell street in Manresa, he was handling glass instruments that he had designed to assess the immune response triggered by these vaccinations (Figure 21).

It is also a fact that when I presented RUTI at the Barcelona TB Research Unit (UITB), Dr. Pere de March stood up, said, "that has been done already," and walked out. Shortly before he passed away Dr. Vilaplana was able to interview him and he told her several pharmacies in Barcelona where it was manufactured.



❖ 8. IS EVERYTHING IMMUNOLOGY? RETURN TO PATHOLOGICAL ANAT- OMY

Before starting the Phase I clinical trial - i.e. the trial in healthy volunteers - a question was niggling at me. On the one hand, I realised that to do the tuberculin test, in humans we inoculate 0.04 ug of PPD (Protein Purified Derivative) of *Mtb*, whereas in mice we have to inoculate 5 ug. I had learned this by doing experiments with Ian Orme. In other words, humans have much higher reactivity than mice to *Mtb* proteins. On the other hand, it was not difficult to observe that humans could form fabulous lesions in the lungs, while mice could not. Why? That was easy and I published a drawing to explain it: if a mouse formed a human lesion it would literally disappear (23) which makes treatment-compliance extremely difficult. Current knowledge of latent bacilli and of the lesions with which they are associated suggests that these bacilli survive in granulomas with a central necrotic core and an outermost layer of foamy macrophages (FM (Figure 22)). The next question was: what is the difference between a mouse and a human? The bacillus is the same size and the macrophages are a little smaller in mice, but not much else. The difference was in the volume. Humans have sufficient volume to be able to produce a big response to *Mtb*, while mice do not. I then thought that actually mice better tolerated the presence of *Mtb*. This concept - tolerance - was not a topic of discussion in treating TB at that time, and it is still viewed somewhat uneasily.

The fact is that we still now see the mouse as a 'resistant' host of *Mtb* because when it is infected its average lifespan is not significantly reduced. Guinea pigs, on the other hand, are deemed 'susceptible'. Why? Because they practically die in six months. What is interesting is that the guinea pig forms lesions very similar to those of human beings. So, the huge effort it makes to fight off *Mtb* results in death. It does not have enough volume to cope.

I was therefore slightly panicked about determining the RUTI dose that should be administered to humans. Intuitively, the larger the host, the greater the dose. However, the concept of mouse tolerance coupled with that of the necessary PPD dose made me think that it would be useful to evaluate the vaccine in a human-sized animal. I immediately thought about pigs.

Thinking about the pig was also thinking out of the box. The large animal par excellence was considered to be the monkey, because of its phylogenetic proximity to humans and its similar immune response. The problem is that monkeys are too small! They are similar in volume to rabbits. Monkeys were useless to us!

I therefore contacted Dr. Mariano Domingo, who was at the time in charge of building a biosafety facility on the UAB campus - the Centre for Animal Health Research (CReSA) - to carry out experiments with infectious agents on large animals. It was around 2004 and CReSA was not finished yet, but an opportunity came up. A flock of goats had been immobilised in Manresa, more specifically in Viladordis, where my grandfather had been a schoolmaster, in the very place known as the Mercetes woods! A case of TB had been detected in a group of animals that had been taken to the slaughterhouse. It was clear that there would be a large number of infected animals in the

herd and we could therefore do a clinical trial to test RUTI in infected goats! The study was a success. The inoculation triggered a local reaction, a nodule, but it was well tolerated (29).

We later started working with minipigs at CReSA - animals bred in a controlled atmosphere without the concomitant infections found in farm animals. This enabled us to study the lesions formed in great depth.

In fact, the first study performed at CReSA was the TB minipig model. David Solanes and Dr. Leigh Corner from New Zealand, who helped us enormously and took part in the first necropsies, worked very enthusiastically on those studies, which showed that the lesions were as small as they were in mice and had a structure like those in humans, with a large, well encapsulated central necrosis in the form of a sphere. They were delightful. However, when I went to LO-Skolen in Elsinor (Denmark) to present the study in June 2009, I realised that the photos were not attractive enough. There was always a kind of tendon, like a tail, touching the granulomas that looked very bad.

In fact, we had already presented the data at the Keystone Symposium in Boulder, Colorado, in January of that year, but I had not paid much attention to it then. Neus Cáceres had presented the data on the prophylactic value of RUTI at that congress and I the data on the granuloma model that we had done with Dr. Antonio Bru. I guess the fact that presenting it myself in Elsinor, while writing the article and focusing on the subject, made me realise that it would not work well enough. So when I returned to the lab, I asked the student in charge of that, Olga Gil, to take some better pictures. After various attempts she told me that the 'appendage' was always there. I tried it myself and had the same problem. Inside the lung there were these

tendon-like structures that compartmentalised it. I turned to the 'bible' of respiratory physiology, the Hamid-Shannon-Martin(30), and leafing through it I saw a picture of the human lung that was practically identical to what we were seeing in the minipig (Figure 23). They were cancerous lesions that stimulated the interlobular septa, which thickened and encapsulated them. I had 'discovered' the interlobular septa!!! I was mortified. That was a theoretically overwhelming concept and it was actually vaguely reminiscent of my third-year radiology classes.

That summer was very intense. We reviewed more than 5,000 lesions with Olga! It was exhausting but the conclusion was clear: stimulating the interlobar septa was a key factor in controlling tuberculous lesions, even when they measured 1 mm! This was an extraordinary discovery. It was a local factor that nobody had previously taken into account and that obviously could not be explained by the whole panoply of immunological tests that the strategies to try to explain control of the infection were based on.

This discovery was linked to studying the induction of liquefaction that had been in my mind for a long time after the experiment with the passive immunisation of antibodies caused by RUTI. That experiment had led to the formation of liquefied lesions for the first time, albeit in a SCID mouse model and as a consequence of the reactivation of the infection by stopping antibiotic treatment (28). We repeated that experiment several times to try to find out what was the cause. Liquefaction - i.e. the transformation of the local necrosis into liquid - was considered a key factor for the development of TB. Liquefaction provided an extraordinary growth medium for bacilli to grow extracellularly. This was even more so if the progression of the lesion enabled this liquid to come into contact with the bronchial tree since it was then drained and allowed the patient to release highly infectious aerosols.

Draining allowed oxygen to enter the lesion, which further stimulated *Mtb* growth and at the same time caused the cavitary lesion, the hallmark of TB (31).

This is why the discovery in minipigs made me obsessed about local fibrosis as a mechanism to prevent liquefaction. That obsession lasted well over a year. We started to do a series of experiments to assess the usefulness of bleomycin to control the infection, which led me to review the question highlighting the importance of the balance between fibrosis and the phenomena that encouraged liquefaction (32). However, no sooner was the review published than I realised how wrong it was! It pains me every time I hear that it has been cited! Amid all of those experiments I was developing a new concept that would explain everything more clearly. In any event, the process led me to review other mouse models in which liquefaction occurred naturally. I knew that was possible because looking at the results of an experiment with the RUTI vaccine that we had obtained at the end of 2004 with outbred animals, I had already observed in a couple of cases that the animals formed liquefied lesions. I turned to the literature and came up with studies that Dr. Igor Kramnik had carried out with C3HeB/FeJ mice, which I vaguely remembered from his presentation at an International Union Against Tuberculosis Congress in Madrid in 1999. From there it was just a short ten years later when we began to use them in June 2009!





9. ORIGIN OF HOST-DIRECTED THERAPIES. ON TOLERANCE AND ANTI-INFLAMMATORIES

In September 2008, Vicenç put me in charge of a new class with the Medicine students. I had to tell them what an infection was. I could have dealt with this simple question pretty swiftly, but I got stuck into it and spent hours on end trying to solve it to try to provide a unifying view. It was while doing so that I chanced upon an article by Dr. Arturo Casadevall, a teacher at the Albert Einstein College of Medicine in the Bronx, New York (33) in which he simplified the matter by showing that a pathogen is a microorganism capable of causing damage, and that infectious diseases were due to the interaction between the response between the host and the pathogen. What was more interesting was that when describing TB, Dr. Casadevall explained that the disease was due to a weak host response, for instance in the case of AIDS, but also to an excessive immune response. That really made me put my thinking cap on!

At the Keystone Symposium in January 2009 I heard a paper about ‘tolerance’ to infections. Dr. Schneider was outlining the results of his studies, published a month before in the journal PLOS Biology. It was a rather mindboggling study, but what surprised me most was that he had done it on a model of *Drosophila melanogaster*. Although I found it very ‘artificial’, for the first time someone was talking about ‘tolerance’ in infections. This linked up very neatly with the concept of the

tolerant mouse that I had already defended and which, added to Dr. Casadevall's article, made my mind up about the way forward. I then rediscovered the rabbit studies in which anergy was forced using anti-lymphocyte antibodies in which there was no liquefaction, which Dr. Arthur Dannenberg had carried out. The author's interpretation, however, was quite different: the lack of liquefaction was considered a detrimental effect, because the liquefaction was thought to be good for expelling the *Mtb* from the host (34). I immediately set to work on this and came up with a new revision showing the matter (Figure 24) (24).

All in all, it was the seed for a new and very provocative project, which was exactly what the European Research Council (ERC) was asking for to give a Starting Grant. By 2010, 12 years had passed since I had presented my thesis, which was the cut-off to be eligible for this type of project. With the indispensable help of Dr. Cris Vilaplana, who figured out the convoluted mechanisms to present that type of project and went to all of the informative sessions, I dived in head first and incorporated the concept of inducing tolerance by orally administering *Mtb* bacilli, precisely to avoid liquefaction. Rather predictably we did not get the subsidy but a grant from the Carlos III Institute Health Research Fund enabled us to start the experiments.

In April 2011 a new batch of C3HeB/FeJ animals arrived to test the new concept. We immediately realised the enormous importance of neutrophil infiltration in the lesion and I began to question the validity of the model. Associating neutrophils to TB was a kind of taboo that I had picked up on in Colorado when a Portuguese researcher with whom we shared all manner of extra-academic adventures, Dr. Jorge Pedrosa, tried to evaluate the effect of these cells against *Mycobacterium avium*...with the result that everyone thought he was insane! Neutrophils

were only identified in the fight against extracellular bacteria – acute infections that were a different kettle of fish to intracellular pathogens such as *Mtb*. Consider this: at the already ‘famous’ Keystone Congress in 2009, Dr. Denise Kirschner from the University of Michigan presented a paper on granulomas in TB. She was presenting the results on her models, which lacked neutrophils. In the model we did with Bru we had included them, if only just to be bothersome and take up some space... I asked her a question publicly: “What about the neutrophils, why have you not put them in?” She replied, “If you tell me what they are doing, I will put them in my model.” That was me told!

But it was clear that neutrophils were in the C3HeB/FeJ mouse lesions and that they played a key role in inducing lesions that are so similar to those of humans. It was blindingly obvious! A question came to me immediately: what distinguished those lesions from an abscess, the classic lesion caused by rapid growth extracellular bacteria, for example due to *Staphylococcus aureus*? What was strange about that model was that administering heparin prevented the induction of abscesses, precisely because it prevented the accumulation of fibrin. If the model was not good enough, the results of the new approach with the induction of tolerance would not be valid. That is why we started the new experiments by testing heparin therapy, and it worked!

But the plot had thickened: would we treat TB with heparin? It seemed far too exotic. The question remained the same: why was it heparin that worked, if what it did was prevent the coagulation that increased fibrosis? Looking up the heparin action mechanism, I noticed that it also avoided attracting neutrophils. If neutrophils were the key then, why not use an anti-inflammatory? So we did. In September 2011 we treated C3HeB/FeJ animals with ibuprofen. I still remember Jorge’s

face when I turned up with a bottle of ibuprofen syrup for children. The legendary Dalsy! Jorge thought I must have had a bad night. He looked at me aghast: “All these years to end up with Dalsy?” he demanded.

And it worked. And then we decided to channel our efforts into studying anti-inflammatory drugs. It was an ethical issue - because anti-inflammatory drugs were already available to the sick, we needed to study this phenomenon far more because it could be applied immediately. Three colleagues got down to it: Dr. Cris Vilaplana, which enabled her to obtain a contract, Miquel Servet, and a new student, Elena Marzo, who was supposed to be doing an *ex vivo* model of fibrosis with pig cells but it had not worked out so we got her on board for this new adventure as a Plan B. That discovery resulted in us publishing a fabulous article in the Journal of Infectious Diseases which caused a good deal of fascination and impact in the TB world (Figure 25) (35).

All in all, it turned out that we had been asking the wrong questions for a long time. The right question was why *Mtb* is capable of causing a lesion of up to 10 mm, which is what we can see in a chest X-ray and therefore diagnose TB, although locally lesions of up to 1 mm in diameter can be controlled through the phenomenon of encapsulation. The answer is that there is a moment of acute reaction featuring neutrophil infiltration, which allows the lesion to grow and avoid encapsulation. Neutrophils allow extracellular growth on their surface which triggers even more infiltration, giving rise to fairly rapid growth, in a matter of days (Figure 26).

I turned again to the old books, and found out that this phenomenon had already been described. Specifically, Dr. Medlar had demonstrated it in 1926, devoting his entire life to describ-

ing this phenomenon in many clinical cases (36). The lesions that progress towards TB are the very same that are infiltrated by neutrophils (37)!

We immediately began to work with the physicists again, after having done thousands of drawings to try to explain the induction of liquefaction based on the holistic idea: balance between fibrosis and necrosis. At last I could give them some worthwhile data!



❧ 10. MOSIMBIO, PHYSICISTS AND THE BUBBLE MODEL

We started working together in September 2009. Once again, coincidence played a major role. In June of that year I had signed up as a doctor on a day of children's choir rehearsals at Orlandai school. I took an article by Dr. Denise Kirschner to read while I was there. The newly qualified Dr. Clara Prats, who was one of the directors, suddenly came up to me, looked at it and said, "Gosh, I wrote my thesis on that very topic, it's like an IBM." IBM stands for Individual Based Modelling, the system that we had worked on with Dr. Antonio Bru for three years. I was pretty flabbergasted. Between rehearsal and rehearsal I wasted no time in telling her that I wanted to see her thesis. I went to pick it up from her at Lluïsos de Gràcia one day.

We have been working with her team, led by Dr. Dani López, since then. We started with a very long study to model the various bacteria dissemination pathways, the Sau-Susqueda-Pasteral project, to show the relationship between bacillary concentrations and the immune response in the lungs and lymphatic organs (38)spleen and lymph node. We concluded from this project that there is a true infection in an anterior compartment of the lymph nodes to the one that generates the proliferation of lymphocytes. This system is vital because it means that although the lymphatic compartment is infected, the lymphocytes are carried by the blood to the start of the infection; i.e. the lungs. If this were not the case the lymphocytes would con-

trol the infection in the ganglia itself and the infection would inevitably progress to the lung (Figure 27). Although this is a very simple concept, many authors still do not fully concur.

We also did a never-ending study with the Mosimbio group, as they were known, on the importance of cording in *Mtb* and virulence. We have not yet fully made the most of that study but we have just come back to it six years after publishing (39) the higher the bacillary load, the greater the possibility of inducing liquefaction, and thus active TB, once the adaptive response is set. **METHODOLOGY/PRINCIPAL FINDINGS:** The virulence of seven clinical *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Spain was tested by determining the bacillary concentration in the spleen and lung of mice at weeks 0, 1 and 2 after intravenous (IV) to go ahead with a new project, which Paula Cardona and Lili Arias are currently working on.

The most relevant study, however, was perhaps on the evolution of the latent infection in TB based on the results obtained from the C3HeB/FeJ mouse model. Based on the histology studies that Elena Marzo, Dr. Cris Vilaplana and a student from Sant Miquel Secondary School Vic, Meritxell Lladó, were patiently doing, it was clear that up to week three post-infection, the size of the granulomas was more or less the same as in the mice strains usually used, although they had an unusually large infiltration of neutrophils. This triggered a very significant phenomenon of draining foamy macrophages, in which *Mtb* overgrew and were quickly ingested by neutrophils, where the bacilli overgrew extracellularly at the same time. This led to new lesions. Then the number of lesions dropped, simply because they coalesced and formed one big one.

The Mosimbios were convinced: the phenomenon was very comparable to the way soap bubbles form. They set to work

on it. And they confirmed that the induction of TB required three essential conditions: rapid growth of initial lesions, the formation of ‘daughter’ lesions and, finally, coalescence of all the lesions. This was really the first clear formulation on how these lesions form (40,41) some experimental evidence suggests an important role of both local endogenous reinfection and the coalescence of neighboring lesions. Herein we propose a mathematical model that captures the essence of these factors by defining three hypotheses: (i (Figure 28).

From here we have begun applying this knowledge to other hosts: minipigs, goats, macaques... The idea is to also do it in humans. The participation of the HUIGTP group of radiologists, led by the triumvirate of doctors Jordi Becchni, Ricard Pérez and Montse Tenesa, has been significant here. They have also recently been joined by Dr. Isabel Nogueira, who began mapping lesions using CAT images in virtual lungs, with logistical support from Laura Villegas. Modelling a virtual lung is another matter that has a long way to go. Marina Vugué started it for her final Master’s project and Martí Català has taken it forward for his PhD thesis. It is an extraordinarily slow and laborious task but should yield very good results.

I would like to add a new point here. Thanks to Clara Prats’ collaboration, I was able to design a NetLogo programme to assess the importance of drainage, tolerance and encapsulation in inducing TB, with a view to understanding why the upper lung is especially susceptible (42). I spent the best part of an entire summer to be able to run the simulations, which reinforced the concept of the importance of local draining to stimulate neutrophil infiltration, and therefore to generate TB.



❧ 11. *MYCOBACTERIUM MANRESENSIS*. ROUND THE WORLD AND HOME AGAIN

Having demonstrated the protective capacity of inactivated *Mtb* bacilli administered orally, we couldn't make the same mistake as with RUTI and do another twenty-year development. Hence it occurred to me to look for an environmental mycobacterium that was present in a food. This would mean it could enter the market as a dietary supplement. We focused on looking for a *Mycobacterium fortuitum*, which we knew was present in drinking water due to its ability to withstand chlorination. I recalled this from my third year as a student when Dr. Núria Martín-Casabona, head of the mycobacteria section at Vall d'Hebron Hospital, talked about it. Incidentally, that same summer I entered a research project for a Caixa Manresa grant award to find these environmental mycobacteria in the drinking water of various mining towns in the Bages area and contrast their presence with the incidence of TB. The project did not receive financing in the end.

Anyway, on one of my trips to Manresa I took a sample from the bed of the Cardener River from which we were able to isolate a strain (Figure 29). So, in November 2012 we started doing experiments with a strain of the *Mycobacterium fortuitum* complex. Because we gave heated bacilli for heat that were lyophilised with sucrose, we started to call those experiments 'garras' as in *garrapinyada*, which means sugar-roasted nut in Catalan. We changed the name to 'nyadas' on the tenth experi-

ment however, on account of a very well-known TB researcher (Dr. Ann O'Garra) who we thought might not be impressed. After using various preparations with other mycobacteria, with *Mtb*, BCG, *kansasii* and *avium*, we called the new preparation with *M. fortuitum* *Nyaditum resae*. NYAD after the experiment, ITUM from *fortuitum* and RESAE because the strain was from Manresa.

The experiments allowed us to prove the hypothesis that continued administration of inactivated mycobacteria produces a type of balanced immune response, which transforms the immunity created by the *Mtb* infection into a globally increased response, including regulatory T cells. In short, there is less inflammatory response at pulmonary level and the production of IL-17 is especially reduced, which therefore stops or slows down the progression towards TB. This project comprised Elena Marzo's PhD thesis (Figures 30 and 31).

It led to a new adventure in technology transfer: 'Manresana de Micobacteriología' with the usual suspects: Isabel Amat, Jaume Amat and Cris Vilaplana. The name? Everyone slated it! They said it was not exactly very catchy. They said it sounded more like a delivery service or a local bus line. It was true. After the Archivel experience I knew what creating a spin-off entailed with all the red tape and raising capital - an extremely arduous mountain of paperwork. But I firmly believed in the product and I wanted to take it forward come what may. I wanted to pay very explicit homage to Manresa. Manresa as a frontier of knowledge also. It was a concept that came from the 'Manresa March', also known as the 'Spanish March', which was the border between Old Catalonia and Al-Andalus between the 9th and 11th centuries. I did later compromise on the brand and used *Manremyc* instead of 'Manremic', anglicising it a little by using a 'y', to make it more commercial.

Thanks to Manremyc we are developing the product. When we sequenced the strain of *Nyaditum resae*, we realised that it was a new species which we called *Mycobacterium manresensis*, as per the standard practice among microbiologists. We began to produce it industrially thanks to the work of the Pilot Fermentation Plant at the UAB and the Drug Development Service at the UB. We also started looking for new business partners. This resulted in my first trip to India on a trade mission with the Government of Catalonia led by President Artur Mas, on which I made friends with a travelling companion, Joan Puig, who immediately believed in the product. He also allowed me to select Carol Rius to scout for Indian licensees. Carol Rius and her team from Inqueve put us in contact with the company Tablets India, which has extensive know-how on probiotics and dietary supplements. Later, thanks to the work of Joaquim Colomé from Mitelos, we contacted SRS Life from Singapore, and the team led by Suchet Rastogi, which is responsible for distribution in much of Asia. Finally, the trust of Ignasi de Biosca from Reig Jofré enabled us to distribute in the European Union.

Thanks to Manremyc, *Nyaditum resae* is being developed, we have been able to raise capital among small investors, friends and family - the good old FFF for Family, Friends and Fools - as well as large investors, Joan Puig and an old acquaintance, Tedy Garcia again, backing new technologies. We have also received funding from RIS3CAT and loans from ENISA and Banco Sabadell. All of this has given us access to such project managers as Eloi Luckacs and Dr. Xavier Berthet, and even a combined PhD and company contract which has allowed us to hire Paula Cardona to take on where Elena Marzo left off and also do project management for Manremyc. As a result we have completed the safety dossier, carried out a clinical trial at the HUIGTP led by Dr. Eva Montané with the collaboration of

the Foundation for the Fight against AIDS, which has enabled us to demonstrate the induction of Tregs in humans, and the lack of toxicity of the product, as well as to carry out a macro-project with colleagues from Georgia.

I would like to give a special mention to the people from Georgia here: to Sergo, Nestani, their huge generosity, and the great friendship we have forged. We are currently involved in three projects, two of which are led by Dr. Cris Vilaplana and are related to characterising the immune response in tuberculous lesions and assessing the utility of ibuprofen as a coadjuvant in treating patients with multidrug-resistant TB. The third trial is to test the effectiveness of *Nyaditum resae* in people who have been in contact with TB patients. This requires the participation of up to 3,300 people!

The last milestone was to achieve the food safety certificate, the ACCP, thanks to the work of Judit Amposta, who was also essential in developing RUTI, the work of Pilar Cañadas and Paula Cardona.

I would also like to highlight the generosity of the “la Caixa” Foundation and the Government of Catalonia, which believed in *Nyaditum resae* to be tested on goats, and has subsidised a project led by Dr. Bernat Perez de Val to try to obtain a new tool to halt TB in animals.



❧ 12. EPILOGUE. IN PRAISE OF NEED

My passion for research has unarguably been a major driver of my academic career. But that is not the whole story; need has also been a great driver. Building a laboratory at home and other early experiences largely got me out of helping in the family shop. I loathed that work and I would also get out of it by doing deliveries, wandering up and down Manresa taking dresses and curtains to dressmakers, tailors and seamstresses. This also gave me the chance to get some fresh air and lose myself in my thoughts while I feasted my eyes on Manresa. The lab became my escape. I always had some culture to observe or some medium that was sterilising: it was the perfect excuse to dodge the shop.

I had a feeling of *deja-vu* when the second laboratory was built, this time at Germans Trias i Pujol Hospital. When I finished my resident medical internship I was invited to stop attending so for four long years I was an intern under myself. My resources were few and very far between. I coped with the deficit by focusing on pathology studies. Given that it was the most affordable technique I had, apart from microbiology, and without any resources to perform the leading immunological tests that were used at that time - *ex vivo* culture techniques or cytometry - I devoted myself to pathology. This allowed me to observe the dynamics of foamy macrophages, which eluded cytometric analysis at that time. That is why my return to Colorado State University was stymied, though I was able to develop a new approach to experimental tuberculosis.

Our involvement with private capital was also forced by circumstance: we had submitted a project for the liposomination of tuberculosis drugs in collaboration with Transtecnics to a public call and it was rejected. Immediately afterwards, an individual who had no relation whatsoever to the project called Dr. Vicenç Ausina to say they were interested in it and it was obvious that confidentiality had been breached and the project had been leaked. That was when I began to distrust public institutions, which is why I did not submit the RUTI design to any public calls. I went straight to Pepe Martinez. Influenced by his stay in the US, he wanted to invest in technology transfer by setting up his own tech company. It did not cost much to subsidise the first experiments with RUTI, and to generate the primordium of Archivel Farma. My wife, Isabel Amat, got caught up in it at this point, leaving the private company to take part in systematising production of RUTI and setting down its specifications, which was key to later industrial development.

This momentum pushed me into the world of technology transfer, before it was even a thing people talked about. Due to conflicts of interest, this has prevented me from taking on positions of too much responsibility at Germans Trias i Pujol Institute. The upshot is that I have been able to devote myself full-time to the work I enjoy most. Unwittingly, I have followed in the footsteps of the great Richard Feynman with his formula to make himself useless in bureaucratic matters and be able to devote himself to physics: “Let George Do It.”

I would very probably have had a far more pleasant career, with more resources, more as I imagined a researcher’s life to be, focusing only on basic research, at Colorado State University. But I chose to live in Catalonia and belong to Spain where research is not one of the government’s strategic priorities. We

need look no further than the swingeing cuts of one third between 2008 and 2016, from exactly 6 billion to 2 billion. Yes, we have gone through a brutal crisis. However, in countries that believe in research, funding has increased. What is more, they do not refer to it as spending but rather as investment. I am used to getting by and thanks to technology transfer I have got by pretty well. Particularly bearing in mind my chosen field - tuberculosis, a forgotten and stigmatised disease.

I can draw a parallel between my work and an eternal rugby match, where you are constantly trying to protect your research and your product and get it onto the market, or cross the try line. This is why you are always having to gain ground. It is a tough job. And from time to time you have to kick long. The ball flies through the air and will not necessarily remain in your power. It is easy to draw a parallel with technology transfer in the US and American football: everything is planned down to the last millimetre, everyone is well equipped, every move is fast and accurate...

Perhaps this is why we let ourselves lose a lot of talent. Smarter students can already see that our research environment is too difficult. It is difficult everywhere, that is true. In the US, few researchers are 'native' - most are from abroad. In our country, however, you have to be a 'workhorse'. That was my first business card, partly coined by Dr. Albert Pahissa.



❖ 13. ACKNOWLEDGMENTS

To my parents Conxita and Marian, who despite not fathoming exactly why I was ruining my career as a doctor, understood my passion and shared and supported it. To my parents-in-law Tecla and Josep, for their welcome and academic example. To Isabel, who loves me so much that she can put up with my silences, worries and anxieties, who has never thought twice about supporting my projects and who even makes them her own and makes them bigger. To Jaume, ever the entrepreneurial master, for his good advice and his huge support. To my children Pol, Lluç and Agnès, who have had to grow up with a fairly atypical and busy father...I think I can safely say they will not go into research, but whatever they do will be with great passion. To my brother and sister Assum and Valen, for everything we have been through together, because we have understood and stood by each other. To Mercè for sharing my projects and helping me with this report. To Rafa for his interest in everything I do, Joan for his supportive silence, Gemma for her calm, Vane for her enthusiasm, Modest for his analysis.

To all the members of the UTE, especially Cris, a true right-hand woman, who has personally lived through this whole story and supported me so much, in both the successes and the failures. To Jorge, who has been at the UTE almost as long as me, the cornerstone of the hospital, with whom I have shared so many joys and pains. To everyone of the Hospital and Institut Germans Trias i Pujol, plenty of helpful and friendly persons; the group of MOSIMBIO from the UPF, specially to Clara, all staff of Archivel Farma, for making RUTI possible, and all the supporters of Manremyc.



Response speech

Dr Emili Gironella Masgrau

By your leave

**Mr. President of the Royal European Academy of Doctors,
Fellows of the Royal Academy,
Distinguished guests,
Ladies and gentleman,
Dear friends,**

For me it is a great honour that the President of the Royal European Academy of Doctors, Dr. Alfredo Rocafort Nicolau, has nominated me to respond to the admission speech of Dr. Pere-Joan Cardona Iglesias as a new Fellow of this learned house. Thank you very much, Mr. President, for such a high and undeserved distinction.

Fulfilling this duty is a matter of personal satisfaction for me, as I have been the new Fellow's proposer, and when I proposed him I did so because I was very clear about him and his curriculum vitae.

For those of you who have never attended a ceremony of this nature, please be aware that it is customary for the speech in reply to be much shorter than the admission speech of the newly elected Fellow - because the protagonist of the day is obviously the new Fellow - and it is divided into two clearly differentiated parts:

1. Firstly, the most important aspects of the new Fellow's curriculum vitae are mentioned (this is called *laudatio*), highlighting personal aspects and his professional career.
2. Secondly, the most significant aspects and points of his admission speech are commented on.

Following tradition, I will therefore discharge this responsibility.

Laudatio

The new Fellow was born in Manresa on April 14, 1967, so he is 51, and attended primary and secondary school in his hometown.

University education

His university education was undertaken entirely in the Autonomous University of Barcelona, obtaining the following degrees:

1. Degree in Medicine and Surgery in 1992.
2. Specialist qualification in Microbiology and Parasitology in 1997.
3. Doctor of Medicine (Department of Microbiology and Genetics) in 1999.
4. Master's Degree in Laboratory Animal Science and Welfare in 2006.

In 1995 he stayed for 6 months at Colorado State University, in Fort Collins in the USA, for his PhD, when he went to do his training with Dr. Ian Orme.

A little anecdote about this trip. The new Fellow did not know what Dr. Orme looked like. He only had the evidence of an

article in a book that had just been published. In the article, a researcher was seen using an inoculation apparatus of tuberculosis bacillus and he remembered that image.

When he arrived at Denver airport in Colorado after a much-delayed flight, an angry, casually-dressed man came to meet him and immediately took his suitcase. The angry man kept complaining about the operation of the airport, where they made people pay to enter, among other things. Halfway to Fort Collins, he explained that he would take the visitor to the motel opposite the University campus, until he found a room to rent. At that moment he explained how lucky it was to have “Jenny”, who worked very well.

Jenny was Dr. Ian Orme’s secretary whom the new Fellow knew thanks to the faxes they had exchanged. Thinking he would finally find out who the person who accompanied him was, he asked him: “Ah! So you know Jenny?”

And the other answered furiously: Of course! She’s my secretary! Who did you think I was, the driver?

It turned out that the researcher photographed in the article mentioned was his laboratory technician, Alan Roberts.

From then on, Dr. Ian Orme kept telling everyone that the new Fellow had mistaken him for a driver. In other words, Pere-Joan, your first meeting was disastrous!

That faux pas was later to form the basis, suitably disguised, of a novel called “Idrisa, I’m Idrisa”, which was awarded the “Pere Calders” Prize for Narrative in 1998.

Academic and professional development

- Residence in Clinical Microbiology
Germans Trias i Pujol University Hospital. 1994-1997
- Research intern
The Health Sciences Research Institute of the Germans Trias i Pujol Foundation. 1994-1997
- Researcher for the Fondo de Investigación Sanitaria
The Health Sciences Research Institute of the Germans Trias i Pujol Foundation. 1998-2001
- Scientific Director
Archivel Farma, S.L. company. 2005-2013
- Coordinator
Animal Experimentation Facility, Germans Trias i Pujol Institute. 2002-2016
- Chairman of the Board of Directors
Catalan Agency for Health Quality and Evaluation (AQuAS). 04/2017-03/2018
- Head of the Experimental Tuberculosis Unit
The Health Sciences Research Institute of the Germans Trias i Pujol Foundation. Starting date 1997
- Senior Researcher
The Health Sciences Research Institute of the Germans Trias i Pujol Foundation. Starting date 2008
- Director
Manresana de Mico-bacteriologia, S.L. Starting date 2013

- Area coordinator for companies and knowledge transfer Agency for Management of University and Research Grants. Starting date 04/2015
- Head of group CB06/06/0031
Centre for Networked Biomedical Research - Infectious Diseases (CIBERES). Starting date 09/2016
- Scientific Director
Comparative Medicine and Bioimage Centre. Start date 10/2016
- Associate Professor
Autonomous University of Barcelona (Department of Microbiology and Genetics). Starting date 01/2017

Professional career summary

The new Fellow is a doctor, a medical specialist in Microbiology and Parasitology, researcher and head of the Experimental Tuberculosis Unit of the Health Sciences Research Institute of the Germans Trias i Pujol Foundation in Badalona.

Professor Cardona is an internationally renowned expert in the study of tuberculosis from an immuno-pathogenic point of view, using “in vitro”, “in vivo” and “in silico” models. With a scientific career of over 20 years, he is the author of different hypotheses to explain the generation of the active disease from latent infection.

As a researcher, he is a person with great curiosity in the infinite field of health sciences, that is, he is one of those who only believe and accept what experience demonstrates in a rational way, which is why he has challenged many of the prevailing scientific conventions in the study of tuberculosis, presenting

new ideas that have proved to be as right as they have been revolutionary in their field.

Always from a scientific point of view, he has tried to integrate new concepts, disciplines and original approaches to understand both the infection and the active disease (tuberculosis). He proposed a new hypothesis (the so-called “Dynamic Hypothesis”) to explain latent tuberculous infection, in order to integrate the physiological and clinical human disease and the pathological and microbiological aspects of tuberculosis.

He was the inventor of the first therapeutic vaccine against tuberculosis (RUTI, which has completed a Phase II clinical trial) and founder of the spin-off that develops it (the company Archivel Farma, S.L.), of which he was scientific director for 8 years until 2013. He has actively participated in 7 European patents used in various countries. Since 2013 he has been an associate professor and in 2015 he received the Advanced Research accreditation by the Catalan Agency for Health Quality and Evaluation (AQuAS).

He is a founding member and CEO (since 2013) of the spin-off Manresana Mico-bacteriologia, S.L., created to develop and exploit the patent PCT/ES2013/000145 (property of the Institute of the Germans Trias i Pujol Foundation and the CIBER Respiratory Diseases), of which he is the inventor.

As a child he already had the curiosity of a researcher. In fact, he always asked his father to buy him a microscope to carry out his analyses. His father decided to buy him a bicycle, which he considered to be more appropriate for his age, but after being continuously pestered, he had no alternative but to buy the microscope. In view of his son's enormous interest and curiosity, he decided to travel to Andorra to buy a professional model.

Well, seeing that the Civil Guard were inspecting vehicles crossing the frontier, his father decided to go back and conceal it better by disassembling it and putting it behind the spare wheel, and so it arrived without problems. This anecdote is perhaps not very refined for an Academy, but I consider it to be a small unprosecutable irregularity, because it relates to the year 1982, when the new Fellow was 15 years old.

Scientific production

The scientific and technical publications and documents of the new Fellow over the last 11 years, without counting those of the years prior to 2007, are impressive.

He has published 106 articles of a scientific nature in this period of time. It is true that all the articles have been produced by a group of people, because it must be said that doctors have the advantage of knowing how to work in a team, which does not happen in other disciplines, but that does not lessen the achievement.

The journals where the articles have been published are internationally known, with a high impact index, the position of which in the market is relevant.

The articles have been published on the following topics: immunology; infectious diseases; multidisciplinary sciences; microbiology; biotechnology and applied microbiology; veterinary medicine; organic chemistry; biology; biochemistry and molecular biology; experimental medicine and research; the respiratory system; general and internal medicine; pathology and biochemistry. As you can see, his articles deal with a wide range of sciences.

Awards received

The new Fellow has received 9 awards of different kinds:

- Literary competition of the Faculty of Medicine of the Autonomous University of Barcelona. 1991
- “Pere Calders” literary prize for narrative. 1998
- Special prize for his doctoral thesis from the Department of Genetics and Microbiology of the Autonomous University of Barcelona. 1999
- VI Bages Award for Medical Sciences. Awarded by the Academy of Medical Sciences of Catalonia and the Balearic Islands. 2000
- Award for Professional Excellence from the Official College of Doctors of Barcelona. 2012
- “Estrella” Prize awarded by Region 7 of Central Catalonia. 2012
- Bages Cultural Prize awarded by Òmnium Cultural Bages. 2012
- 1st edition of the “Ramon Pla Armengol” Prize. 2014
- Prize for the best communication presented at the XX Congress of Doctors and Biologists in the Catalan Language, awarded by the Alsina Bofill Foundation. 2017.

Work presented at national or international congresses

In the period from 2007 to the present, this adds up to 91, a really high figure, undertaken in various Spanish cities and in numerous foreign countries on all continents.

R & D & I projects financed with competitive calls from government or public and private entities

He has participated in 22 projects of this nature. These projects were financed by numerous institutions, both Spanish and foreign, among the most important being the Bill and Melinda Gates Foundation, which financed the competitive project with the largest funding.

Non-competitive R & D & I contracts, agreements or projects with government or public or private entities

Fourteen projects of this nature, financed by different entities.

Patents

The new Fellow has participated in the achievement of 7 European industrial and intellectual property patents granted in various countries: 6 deal with issues related to tuberculosis and one patent is a vaccine against asthma.

Supervision of doctoral theses

He has supervised or co-supervised 11 doctoral theses, all of them related to tuberculosis, nine of them directly and two with other supervisors.

Admission speech

The Royal European Academy of Doctors is a multi-disciplinary academy where the exchange of knowledge between Fellows is enabled, a great resource of this learned house. Today we have an example. An eminent medical doctor enters and is answered by an auditor whose training has no relationship with medical science.

The new Fellow has made an admission speech in which scientific issues concerning the cure for tuberculosis are combined with personal aspects of his professional career.

The scientific part of his address is difficult to understand by someone without medical training because of the terminology used. The jargon used, such as the pathogenesis of tuberculosis, the concept of endogenous reinfection, granulomas, foamy macrophages, alveolar fluid, lymph nodes, primary tuberculosis dissemination, dynamic hypothesis, humoral response, apoptosis, bacilli fragmented into mono-particles ... and many other expressions used in medical terminology, are complex for people outside medical science.

I believe that there are three main aspects that must be pointed out from his admission speech:

1. The budgets for investment in research in Spain decreased in the period from 2008 to 2016 from 6 to 2 billion euros. I think this is very bad news, because it is a research policy far removed from that of a developed country. A country that does not follow the policy of prioritizing research as one of its fundamental objectives is not moving in the right direction, given that Spain is considered to be one of the richest countries in the world. With this disastrous

strategy, a whole generation of scientists and talent has been lost.

2. The tuberculosis bacillus is characterised by its slowness. Tuberculosis is discreet, it's a drip, a constant drip, we could say "peaceful" but it's acting. A peace that causes the death of about one and a half million people per year. This means that even in the 21st century, the great challenge facing mankind is to eliminate tuberculosis, a disease that has killed 2 billion people in the last 200 years.
3. Tuberculosis is accompanied by another phenomenon: stigma. Tuberculosis has been embedded in the collective unconscious as a disease related to poverty, poor living conditions, overcrowding and prisons. And that is true.

But it is also true that it is not necessary to have any kind of risk factor in order to be infected with the tuberculosis bacillus. We can all become infected. The most important risk factors are alcoholism, smoking or diabetes, as well as another very important one, malnutrition, which has a devastating effect in many regions of the world.

There are also exposure factors, such as long-term contact with a sick person, especially for people living with a tuberculosis patient at home or work, or people in a prison where there is a bad control of the disease, which facilitates repeated contact with the infected person.

Finally, I want to refer to the personality of the new Fellow in the professional field. Dr. Albert Pahissa's accurate definition "Pere-Joan is a workhorse" and the further quality added by Dr. Vicenç Ausina of "Pere-Joan is a scatterbrain" are very clear definitions of his work as a researcher.

The new Fellow doesn't give up looking for a needle in a haystack in order to find solutions to the problem of tuberculosis, working with passion, a key element not only to produce good work, but to achieve excellence. It is well known that only being passionate about work can bring out the best in people. As a researcher he works tirelessly to achieve this, and to do so, always in the context of uncertainty, he focuses on the problem within a wide range of possibilities, without knowing where he will end up.

I have always admired those who work passionately to try to find solutions to the problems of others, in this case, to health problems. The new Fellow is one of them, who works towards the common good.

And now I will close, Mr. President. I know from the new Fellow that being part of the Royal European Academy of Doctors is an opportunity for him to learn the languages spoken by different sciences at the highest level.

Before silence reigns between the beautiful columns of this magnificent assembly hall, grant me the privilege and your permission to officially receive the new Fellow.

It is a great satisfaction for the Royal European Academy of Doctors to be enriched today with the admission of Dr. Pere-Joan Cardona Iglesias as a permanent Fellow. His virtues, his wide knowledge and his good work will undoubtedly provide us with new wisdom that will be valued by us all.

On behalf of this Royal Academy, I congratulate the new Fellow on his science and experience - which I will express in the words of Quintiliano in his *Institutio oratoria de vir bonus* - and I solemnly evoke the glory of this institution, as with its ap-

proval I receive the eminent academic Dr. Pere-Joan Cardona Iglesias.

Friend Pere-Joan, the Royal European Academy of Doctors welcomes you, opens the doors of this learned, hundred-year-old house to you, and all the Fellows wish you much success and a long life.

Thank you very much for your kind attention.



PUBLICACIONES DE LA REIAL ACADEMIA EUROPEA DE DOCTORES

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 Llort i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques) 1995.

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

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

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

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

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

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

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

La diferencia entre los pueblos (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Sebastià Trías Mercant, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm. Sr. Àngel 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. Àngel 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 Ruiz-Domènec, Doctor en Història, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Felip Albert Cid i Rafael, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2001.

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

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

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

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

Les telecomunicacions en la societat de la informació (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Àngel 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 Empresariales, 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 Empresariales, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Josep J. Pintó i Ruiz, Doctor en Dret) 2004.

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

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

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

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

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

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

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

presarials, 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 Llorc 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 García, 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 Planel·l 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 Empresariales 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 Izpisua Belmonte, Doctor en Farmàcia i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Joaquim Girone-lla 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 Empresariales) 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 Empresariales) 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 Llort 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 Malveyh, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Llort, 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 Empresariales) 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. Ángel 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 Empresariales, 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.

**Colección Real Academia Europea de Doctores
Fundación Universitaria Eserp**

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

ría 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

Colección Real Academia Europea de Doctores

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 Añoberos 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 Nueno Inieta, 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, 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
54. *Diagnóstico precoz del Cáncer de Pulmón: El Cribado, una herramienta para avanzar en su curación* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Laureano Molins López-Rodó, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2017.
ISBN: 978-84-617-8457-8 , Depósito Legal: B 3937-2017
55. *Honor, crédito en el mercado y la exceptio veritatis* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Felio Vilarrubias Guillamet, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2017.
ISBN: 978-84-617-8867-5 , Depósito Legal: B 6307-2017

56. *La vida és una llarga oxidació* (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Dra. Nicole Mahy Géhenne, Doctora en Farmàcia, i contestació per l'acadèmic de número Excm Sr. Dr. Rafael Blesa González, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2017.
ISBN: 978-84-617-9179-8, Depósito Legal: B 6308-2017

57. *Salud periodontal y salud general: la alianza necesaria* (Discurso de ingreso de la académica numeraria Excma. Sra. Dra. Nuria Vallcorba Plana, Doctora en Odontología y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea, Doctor en Derecho y Doctor en Ingeniería Náutica) 2017.
ISBN: 978-84-617-9253-5, Depósito Legal: B 8541-2017

58. *Gobierno y administración en la empresa familiar* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. José Manuel Calavia Molinero, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2017.
ISBN: 978-84-697-2296-1, Depósito Legal: B 10562-2017

59. *Darwin, Wallace y la biología del desarrollo evolutiva* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Daniel Turbón Borrega, Doctor en Filosofía y Letras y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Felio Vilarrubias Guillamet, Doctor en Derecho) 2017.
ISBN: 978-84-697-2678-5, Depósito Legal: B 11574-2017

60. *EL asesoramiento financiero, la figura del Asesor Financiero y de las E.A.F.I.s* (Discurso de ingreso de la académica de número Excma. Sra. Dra. Montserrat Casanovas Ramon, Doctora en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Maria Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2017.
ISBN: 978-84-697-3635-7, Depósito Legal: B 15061-2017

61. *Dieta Mediterránea: una visión global / La nutrición comunitaria en el siglo XXI* (Discursos de ingreso de los académicos de número Excmo. Sr. Dr. Lluís Serra Majem, Doctor en Medicina y Excmo. Sr. Dr. Javier Aranceta Bartrina, Doctor en Medicina y Cirugía, contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Ramón Calvo Fernández, Doctor en Medicina y Cirugía, y la Excma. Sra.

Dra. Maria dels Àngels Calvo Torras, Doctora en Veterinaria y Doctora en Farmacia) 2017.

ISBN: 978-84-697-4524-3, Depósito Legal: B 17729-2017

62. *La conquista del fondo del ojo* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Borja Corcóstegui, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2017.

ISBN: 978-84-697-4905-0, Depósito Legal: B 22088-2017

63. *Barcelona, Galería Urbana* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Juan Trias de Bes, Doctor en Arquitectura y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea, Doctor en Derecho y Doctor en Ingeniería Náutica) 2017.

ISBN: 978-84-697-4906-7, Depósito Legal: B 24507-2017

64. *La influencia del derecho español en México* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente para México Excmo. Sr. Dr. Jesús Gerardo Sotomayor Garza, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Jordi Martí Pidelaserra, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2017.

ISBN: 978-84-697-5210-4 , Depósito Legal: B 25165-2017

65. *Delito fiscal y proceso penal: crónica de un desencuentro* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Joan Iglesias Capellas, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Emili Gironella Masgrau, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2017.

ISBN: 978-84-697-6524-1, Depósito Legal: B 25318-2017

66. *Laïcitat i laïcisme en l'occident europeu* (Discurs d'ingrés de l'Emm. i Rvdm. Dr. Lluís Martínez Sistach, Doctor en Dret Canònic i Civil, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Francesc Torralba Roselló, Doctor en Filosofia i Doctor en Teologia) 2017.

ISBN: 978-84-697-6525-8, Depósito Legal: B 28921-2017

67. *Lo disruptivo y el futuro: tecnología y sociedad en el siglo XXI* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Luis Pons Puiggrós, Doctor en Administración y Dirección de Empresas, y

contestación del Académico de Número Excmo. Sr. Dr. José Ramón Calvo Fernández, Doctor en Medicina) 2017.

ISBN: 978-84-697-8211-8, Depósito Legal: B 29804-2017

68. *Avances Tecnológicos en Implantología Oral: hacia los implantes dentales inteligentes* (Discurso de ingreso del académico de Número Excmo. Sr. Dr. Xavier Gil Mur, Doctor en Ingeniería Química y Materiales, Rector de la Universidad de Catalunya y contestación del Académico de Número Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea, Doctor en Derecho y Ingeniería Náutica) 2018.

ISBN: 978-84-697-9148-6, Depósito Legal: B 1862-2018.

69. *La función del marketing en la empresa y en la economía* (Discurso de ingreso del académico de Número Excmo. Sr. Dr. Carlo Maria Gallucci Calabrese, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación del Académico de Número Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea, Doctor en Derecho y Ingeniería Náutica) 2018.

ISBN: 978-84-697-9161-5, Depósito Legal: B 1863-2018

70. *El nuevo materialismo del siglo XXI: Luces y sombras* (Discurso de ingreso de l académica de Número Excma. Sra. Dra. Mar Alonso Almeida, Dra. en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación del Académico de Número Excm. Sr. Dr. Pedro Aznar Alarcón, Doctor en Económicas y Administración de empresas) 2018.

ISBN: 978-84-09-00047-0 , Depósito Legal: B 5533-2018

71. *La dinámica mayoría – minoría en las sociedades de capital* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Rodolfo Fernández-Cuellas, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Emili Gironella Masgrau, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2018.

ISBN: 978-84-09-00419-5 , Depósito Legal: B 6898-2018

72. *Rubén Darío, Japón y Japonismo* (Discurso de ingreso del Académico de Honor, Hble. Sr. Naohito Watanabe, Cónsul General del Japón en Barcelona y contestación por el académico de número Excmo. Excmo. Sr. Dr. José María Bové Montero. Doctor en Administración y Dirección de Empresas) 2018.

ISBN: 978-84-09-01887-1, Depósito Legal: B 12410-2018

73. *Farmacología Pediátrica: pasado, presente y perspectivas de futuro* (Discurso de ingreso de la académica correspondiente Excm. Sra. Dra. Ma^a Asunción Peiré García, Doctora en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pere Gascón Vilaplana, Doctor en Medicina) 2018.
ISBN: 978-84-09-02147-5 , Depósito Legal: B-13911-2018
74. *Pluralismo y Corporativismo. El freno a la Economía dinámica* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Juan Vicente Sola, Doctor en Derecho y Economía y contestación por el académico de Honor Excmo. Sr. Dr. Edmund Phelps, Premio Nobel de Economía 2006) 2018.
ISBN: 978-84-09-02544-2 , Depósito Legal: B-15699-2018
75. *El Valor del liderazgo* (Discurso de ingreso de la académica de número Excm. Sra. Dra. Mireia Las Heras Maestro, Doctora en Dirección de Empresas y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. José Antonio Segarra, Doctor en Administración de Empresas) 2018.
ISBN: 978-84-09-02545-9 , Depósito Legal: B-15700-2018
76. *Reflexiones sobre la autoría de las publicaciones científicas* (Discurso de ingreso de la académica Correspondiente Excm. Sra. Dra. Marta Pulido Mestre, Doctora en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2018.
ISBN: 978-84-09-03005-7, Depósito Legal: B-16369-2018
77. *Perspectiva humanística de la bioética en estomatología / odontología* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic Numerari Excm. Sr. Dr. Josep M. Ustrell i Torrent, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic Numerari Excm. Sr. Dr. Ferran Guedea Edo, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2018.
ISBN: 978-84-09-04140-4, Depósito Legal: B-21704-2018
78. *Evolución de la información relacionada con la alimentación y la nutrición: retos de adaptación por el consumidor* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Rafael Urrialde de Andrés, Doctor en Ciencias Biológicas y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Lluís Serra Majem, Doctor en Medicina) 2018.
ISBN: 978-84-09-0523-9, Depósito Legal: B-3763-2018

79. *De la neurocirugía mística de la antigüedad, a los retos que afronta en el siglo XXI. Los cambios de paradigma según la evolución de la neurocirugía en el tiempo.* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Jesús Lafuente Baraza, Doctor en Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Luis Carrière Lluch, Doctor en Odontología) 2018.
ISBN: 978-84-09-05288-2, Depósito Legal: B-24477-2018
80. *La Unitat de Tuberculosi Experimental. 20 anys d'història / The Experimental Tuberculosis Unit: 20 years of history* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic Numerari Excm. Sr. Dr. Pere Joan Cardona Iglesias, Doctor en Medicina, i contestació per l'acadèmic Numerari Excm. Sr. Dr. Emili Gironella Masgrau, Doctor en Ciències Econòmiques) 2018.
ISBN: 978-84-09-056972, Depósito Legal: B25357-2018

RAD Tribuna Plural. La revista científica

REVISTA 1 - Número 1/2014

Globalización y repliegue identitario, *Ángel Aguirre Baztán* El pensamiento 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 Maria 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 Luis 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 con-

tabilidad 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 Gokoechea 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*. Problemática 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*. Avideses 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 Támara 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 océano, 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 un-

güentos 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 Txernóbil: 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 Excmo. 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 Excmo. 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 Lluïl (Palma, 1232-Tunis, 1316). Presentació, *Josep Gil Ribas*. Ramon Lluïl. Vida i obra, *Jordi Gayà Estelrich*. L'art com a mètode, *Alexander Fidora*. El pensament de Ramon Lluïl, *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: Potestas 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 *Excmo. 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, *Excmo. Sra. Dra. Rosalía*.

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

REVISTA 13 - Número 5/2016

Debate: El impacto del BREXIT en la economía española y en el resto de países de la UE. *Oriol Amat Salas, Santiago José Castellà Surribas, Juan Francisco Corona Ramón y Joan-Francesc Pont Clemente*. Debate: Titanic, Cómo tomar imágenes a 3800 metros de profundidad. El corto viaje del Titanic- Seguridad marítima, antes y después del Titánic, *Jaime Rodrigo de Larrucea*. El naufragio del Titanic y sus enseñanzas, *Frederic Malagelada Benapres*. ¿Arqueología subacuática a 4000 metros de fondo?, *Pere Izquierdo i Tugas*. Los límites de la imagen submarina, *Josep Maria Castellví*. Conférence sur la mission Aout 2016 Sur l'Eclairage du Titanic, *Christian Petron*. Moderador del Debate, *Andrés Clarós*

Blanch. Al grito de nación: Mompox y Cartagena, precursoras en la independencia de Colombia, *Enrique Sada Sandoval*. Satisfacción de los alumnos con el plan de estudios de las licenciaturas en educación primaria y preescolar, *Rocío del Carmen López Muñiz*. Degradación ambiental del agua subterránea en el entorno de la gestión gubernamental de los recursos Hídricos, México, *José Soto Balderas*. La Formazione Generazionale nelle Aziende Familiari, *Salvatore Tomaselli*. La fagoterapia y sus principales aplicaciones en veterinaria, *Diego Morgades Gras*, *Francesc Josep Ribera Tarifa*, *Sandra Valera Martí* y *M. dels Àngels Calvo Torras*. Aproximació al món d'Àusias March, *Salvador de Brocà Tella*. Diseño estratégico para el reemplazo de equipo en la empresa, *González Santoyo, F. F. Flores Romero* y *Gil Lafuente, Ana Maria*. The end of accounting. Discurso de ingreso como Académico Correspondiente del Excmo. Sr. Dr. Baruch Lev y discurso de contestación del Excmo. Sr. Dr. Oriol Amat Salas. Entrevista, *Dra. Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X. Edición electrónica ISSN 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014 Pags 316

REVISTA 14 - Número 1/2017

Debate: La amenaza interna de la Unión Europea - La amenaza interna de la Unión Europea Refundar Europa, *Santiago José Castellà*. Rumbo económico en 2017, ¿marcado por la brújula política?, *José María Gay de Liébana*. Debate: Juan Clarós cambió la historia de Cataluña en la guerra de la Independencia 1808-1814, *Pedro Clarós*, *Leticia Darna*, *Domingo Neuenschwander*, *Óscar Uceda*. Presentación del libro: Sistemas federales. Una comparación internacional - Presentación, *Teresa Freixes*. Introducción, *Mario Kölling*. El federalismo en Alemania hoy, *Roland Sturm*. La ingeniería política del federalismo en Brasil, *Celina de Souza*. La construcción federal desde la ciudad, *Santiago José Castellà*. Debate: Empresa familiar. Más allá de la tercera generación- Empresa familiar. Más allá de la tercera generación. El resto de la sucesión, *Juan Francisco Corona*. Empresa familiar, *José Manuel Calavia*. Debate: La situación hipotecaria en España tras las sentencias del tribunal de justicia de la Unión Europea y del Tribunal Supremo – Presentación, *Alfonso Hernández-Moreno*. Origen de la crisis hipotecaria y activismo

judicial, *Fernando P. Méndez*. La evolución legislativa y jurisprudencial en la calificación registral en materia de hipotecas, *Rafael Arnáiz*. El consentimiento informado y el control de transparencia, *Manuel Ángel Martínez*. Cláusulas suelo, intereses moratorios y vencimiento anticipado, *Antonio Recio*. El problema psíquico y psicológico en Don Quijote, *Xabier Añoveros*. El análisis y la gestión del riesgo a partir de la Evaluación Formal de la Seguridad (EFS/FSA): un nuevo modelo de seguridad portuaria, *Jaime Rodrigo*. Entrevista, *José Ramón Calvo*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X. Depósito Legal: B 12510 – 2014. Págs. 468

REVISTA 15 - Número 2/2017

Debate: Lutero 500 años después 1517-2017). Presentación, *Josep-Ignasi Saranyana*. Martin Luter en el seu context històric, *Salvador de Brocà*. Martín Lutero y los inicios de la Reforma protestante, *Josep Castanyé*. Die theologische Entwicklung Martin Luthers und die *Confessio Augustana*, *Holger Luebs*. Lutero como creador de la lengua literaria alemana moderna, *Macià Riutort*. Debate: Mejora de la viabilidad de las empresas familiares. Empresa familiar: Incrementar su supervivencia, *Miguel Ángel Gallo*. De la Gobernanza y su ausencia: Gestión pública y Alta dirección en la forja del Estado Mexicano (1821-1840), *Enrique Sada Sandoval*. Los huevos tóxicos o la eficacia de una RASFF, *Pere Costa*. Control de Micotoxinas en la alimentación y salud pública, *Byron Enrique Borja Caceido y M. Àngels Calvo*. La aplicación parcial del principio de subsidiaridad es contraria al Tratado de la UE, se enfrenta al principio de solidaridad y fomenta los nacionalismos de Estado, *Félix de la Fuente Pascual*. Costa Brava 2020 Reserva de la Biosfera. Retos y oportunidades de innovar integrando el uso sostenible del territorio y el mar, *Miquel Ventura*. 1r Encuentro Científico. Convergencia de caminos: Ciencia y empresa RAED- IESE-ULPGC. III Acto Internacional. Congreso Europeo de Investigaciones Interdisciplinaria: La evolución de la ciencia en el siglo XXI. Entrevista, *Pedro Clarós*

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X. Depósito Legal: B 12510 – 2014. Págs. 242.

REVISTA 16 - Número 3/2017 *Monográfico Núm.3*

III Acto Internacional. Congreso Europeo de Investigaciones Interdisciplinarias “La evolución de la Ciencia en el Siglo XXI”. Conferencia Inaugural: Limits to taxation, *Dr. Juan Francisco Corona*. Bloque Ciencias Humanas y Sociales: La crisi della democrazia rappresentativa, *Dra. Paola Bilancia*. El reto de mejorar la información financiera de las empresas, *Dr. Frederic Borràs*. Financial reporting and auditing in a global environment, *Dr. José Maria Bové*. La emergencia de las ciudades en la nueva sociedad internacional: ¿Hacia la ciudad estado?, *Dr. Santiago José Castellà*. Déficit, deuda e ilusión financiera, *Dr. Juan Francisco Corona*. Europa en la encrucijada, *Dra. Teresa Freixes*. Empresa familiar: Incrementar su supervivencia, *Dr. Miguel Ángel Gallo*. Algunas consideraciones críticas acerca del retractor de créditos litigiosos y el derecho a la vivienda, *Dr. Alfonso Hernández-Moreno*. El cambio climático y su comunicación: factores determinantes para su comprensión, *Dra. Cecilia Kindelán*. Comentarios sobre la empresa partiendo de los conceptos de rentabilidad y productividad, *Dr. Jordi Martí*. Academic contributions in Asian tourism research: A bibliometric analysis, *Dr. Onofre Martorell*, *Dr. Marco Antonio Robledo*, *Dr. Luis Alberto Otero*. *Dra. Milagros Vivell*. El Fondo de Comercio Interno registrado como una innovación en la Contabilidad, *Dr. Agustín Moreno*. Laicidad y tolerancia: vigencia de Voltaire en la Europa de hoy, *Dr. Joan-Francesc Pont*. La toma de decisiones empresariales inciertas mediante el uso de técnicas cualitativas, *Dr. Alejandro Pursals*. Presente y futuro de la Unión Europea: El papel de la educación y la universidad, *Dr. José Regidor*. El derecho y la legislación proactiva: nuevas perspectivas en la ciencia jurídica, *Dr. Jaime Rodrigo*. Assess the relative advantages and disadvantages of absorption costing and activity based costing as alternative costing methods used to assess product costs, *Alba Rocafort*. Instrumentos para la creación de empleo: Las cooperativas de trabajo, *Dr. José Luis Salido*. Acotaciones a la cultura de la edad moderna occidental, *Dr. Enrique Tierno*. Bloque Ciencias de la Salud: ¿Cómo debemos enfocar el tratamiento mediante implantes dentales?, *Dr. Carlos Aparicio*. Estilos de vida y cáncer. Situación Actual, *Dr. Albert Biete*. Alzheimer, síndrome de Down e inflamación, *Dr. Rafael Blesa*, *Dra. Paula Moral Rubio*. Foodborne viruses, *Dr. Albert Bosch*, *Dra. Susana Guix i Dra. Rosa M. Pintó*. Resistencias a los antimicrobianos y alimentación animal, *Dra. M. Àngels Calvo*, *Dr. Esteban Leandro Arosemena*. Tabaco o Salud: Los niños no eligen, *Dr. José Ramón Calvo*. La enfermedad

calculosa urinaria: situación actual de los nuevos paradigmas terapéuticos, *Dr. Joaquim Gironella*. La organización hospitalaria, factor de eficiencia, *Dr. Francisco Javier Llovera*, *Dr. Lluís Asmarats*, *Javier Soriano*. Esperanza de vida, longevidad y función cerebral, *Dr. José Regidor*. Nueva metodología para el tratamiento del TDAH mediante el ejercicio físico, *Dra. Zaira Santana*, *Dr. José Ramón Calvo*. Conferencia de clausura: La Bioingeniería en el tratamiento de la sordera profunda, *Dr. Pedro Clarós*. Conferencia especial: Agustín de Betancourt. Un ingeniero genial de los siglos XVIII y XIX entre España y Rusia, *Dr. Xabier Añoveros Trias de Bes*. Entrevista: *Dr. Xabier Añoveros Trias de Bes*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X.
Depósito Legal: B 12510 – 2014. Págs. 560.

REVISTA 17 - Número 4/2017

Debate: Centenario de un Premio Nobel: Camilo José Cela, *Dr. Xabier Añoveros Trias de Bes*, *Julio Pérez Cela* y *Adolfo Sotelo Vázquez*. Debate: Nociones del infinito, Presentación: *Dr. Daniel Turbón Borrega*. Ponencias: Les notions d'infini en mathématiques, *Dra. Pilar Bayer Isant*. El infinito en cosmología, *Dr. David Jou Mirabent*. ¿Podemos entender lo infinito, si somos finitos, *Antoni Prevosti Monclús?*. La teología ante el infinito, *Dr. Josep-Ignasi Saranyana Closa*. Une nouvelle vision pour l'Europe: engagement citoyen et volonté humaniste, *Dra. Ina Piperaki*. Artículos: Homenaje a la universidad de Salamanca en sus 800 años de existencia (1218-2018), *Dr. Ángel Aguirre Baztán*. Aproximación al concepto de minoría para su protección jurídica internacional: criterios de clasificación, *Dr. Santiago José Castellà*. Ortotoxicidad medicamentosa, *Dr. Pedro Clarós*, *Dra. M. Àngels Calvo* y *Dra. Ana María Carmona*. Regeneración de las células ciliadas del oído interno mediante la terapia génica con CGF 166, *Dr. Pedro Clarós*, *Dra. Maria Àngels Calvo* y *Dra. Ana María Carmona*. Influencia de las hormonas sexuales en la voz de las cantantes de ópera, *Dr. Pedro Clarós* y *Dr. Francisco López-Muñoz*. Nanotecnología frente al cáncer, *Inés Guix Sauquet* y *Dr. Ferran Guedea Edo*. El derecho y la legislación proactiva: nuevas perspectivas en la ciencia jurídica, *Dr. Jaime Rodrigo*. Ingresos de Académicos: Delicte fiscal i procés penal: crònica d'un mal encaix, *Dr. Joan Iglesias Capellas*. La conquista del fondo de ojo, *Dr. Borja Corcóstegui*. Laïcitat i laïcisme en l'occident europeu, *Cardenal Lluís Martínez Sistach*. Lo disruptivo y el futuro: tecnología y sociedad en el siglo XXI, *Dr. Luis*

Pons Puiggrós. La influencia del derecho español en México, *Dr. Jesús Gerardo Sotomayor*. Barcelona, galería urbana, *Dr. Juan Trias de Bes*. Entrevista: *Dr. Ramón Cugat*.

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





El Dr. EMILI GIRONELLA MASGRAU es Profesor Mercantil por la Escuela Profesional de Comercio de Sabadell, Licenciado y Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales por la Universitat de Barcelona. Censor Jurado de Cuentas, Economista Auditor y Auditor de Cuentas.

Ha dedicado su actividad profesional a la auditoría y a la elaboración de informes periciales. Es socio en la sociedad de auditoría Gironella Velasco Auditores, S.A. Es el auditor que lleva más años en activo en España (más de 46 años).

Ex presidente de la Agrupación Territorial en Cataluña del Instituto de Censores Jurados de Cuentas de España (Colegio de Censores Jurados de Cuentas de Cataluña en la actualidad). Fue vocal del Comité de Normas y Procedimientos del Registro de Economistas Auditores. Fue Coordinador de la Graduaturn y Master en Auditoría de Cuentas impartida por la Escuela Universitaria de Estudios Empresariales de la Universitat de Barcelona.

El Colegio de Economistas de Cataluña le otorgó en 2007 la distinción de Economista del año, versión despacho profesional. Profesor de las asignaturas Auditoría y Análisis de Estados Financieros en la Universitat Pompeu Fabra (UPF) durante 17 años.

Ha escrito tres libros e infinidad de artículos sobre contabilidad, auditoría y finanzas, algunos de los cuales, por su novedad, han sido seguidos y enseñados a generaciones de auditores de cuentas. Ha sido también profesor de auditoría durante muchos años en infinidad de instituciones en toda la geografía española, además de conferenciante activo en congresos, seminarios, colegios profesionales, jornadas técnicas y cámaras de comercio.

“Malfia si tot surt perfecte” (dita persa)

Pere-Joan Cardona i Iglesias



1914 - 2014

Colección Real Academia Europea de Doctores



**Generalitat
de Catalunya**

