



UNIVERSITAT DE BARCELONA

SOLEMNE INVESTIDURA DE
DOCTOR *HONORIS CAUSA*
al professor

Carlos Cordón Cardó



Discurs de presentació del professor
Antonio M. Ballesta

Novembre de 2006

UNIVERSITAT DE BARCELONA

SOLEMNE INVESTIDURA DE
DOCTOR *HONORIS CAUSA*
al professor

Carlos Cordón Cardó

Discurs de presentació del professor
Antonio M. Ballesta

Novembre de 2006

Entitat editora
UNIVERSITAT DE BARCELONA

Rector
Màrius Rubiralta i Alcañiz

President del Consell Social
Juan José López Burniol

© Universitat de Barcelona
Producció: Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona
Disseny de la col·lecció: Cesca Simón

Direcció i administració de la publicació
Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona
Adolf Florensa, s/n
08028 Barcelona

Aquest document està subjecte a la llicència de Reconeixement-NoComercial-Sense-ObraDerivada de Creative Commons, el text de la qual està disponible a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.



ÍNDIX

Protocol de l'acte	5
Discurs de presentació del professor Antonio M. Ballesta ..	11
Discurs del professor Carlos Cordon Cardó	19

PROTOCOL DE L'ACTE

*Investidura del professor Carlos Cordón Cardó
com a doctor honoris causa*

1. S'entra en processó mentre s'interpreta el cant d'entrada.
2. El rector, Dr. Màrius Rubiralta, explica l'objectiu de la sessió acadèmica.
3. El rector dóna la paraula al secretari general Dr. Xavier Pons Ràfols, el qual llegeix l'Acta del nomenament de doctor honoris causa a favor del professor Carlos Cordón Cardó.
4. El rector invita la degana de la Facultat de Medicina, Dra. Ma Teresa Estrach, i el professor padrí, Dr. Antonio M. Ballesta, a anar a cercar el doctorand i acompanyar-lo fins al Paranimf.
5. Intervenció de la coral.
6. El rector dóna la benvinguda al professor Carlos Cordón Cardó, el qual s'asseu al lloc que li ha estat reservat.

7. El professor padrí llegeix el discurs en el qual presenta els mèrits del seu patrocinat.
8. El rector demana al padrí i a la degana que acompanyin el doctorand a la presidència.
9. El rector pronuncia les paraules d'investidura:

«Pel Consell de Govern de la Universitat de Barcelona, a proposta de la Facultat de Medicina, heu estat nomenat doctor honoris causa en testimoniatge i reconeixença dels vostres mèrits rellevants.».

«En virtut de l'autoritat que m'ha estat conferida, us faig lliurament d'aquest títol i —com a símbol— de la birreta llorejada, antiquíssim i venerat distintiu del magisteri. Porteu-la com a corona dels vostres mereixements i estudis.».

«Rebeu l'anell que l'antiguitat tenia el costum de lliurar, en aquesta venerada cerimònia, com a emblema del privilegi de signar i segellar els dictàmens, les consultes i censures escaients a la vostra ciència i professió.».

«Rebeu també aquests guants blancs, símbol de la puresa, que han de servir les vostres mans, signes, uns i altres, de la distinció de la vostra categoria.».

«Perquè us heu incorporat en aquesta Universitat, rebeu ara, en nom del seu Claustre, l'abraçada de fraternitat dels qui s'honoren i es congratulen d'ésser els vostres germans i companys.».

10. El nou doctor s'asseu entre els seus acompanyants en el lloc reservat al Claustre de Doctors.
11. El rector dóna la paraula al nou doctor Carlos Cordón Cardó, el qual és acompanyat a l'estrada pel professor padrí i la degana.

12. Intervenció del doctor Carlos Cordón Cardó.
13. Un cop finalitza la intervenció, el professor padrí i la degana esperen el doctor Carlos Cordón Cardón al peu de l'estrada i l'acompanyen al seu lloc.
14. Discurs del rector.
15. Cant de l'himne *Gaudeamus Igitur* per part de tots els assistents a l'acte.

GAUDEAMUS IGITUR

*Gaudeamus igitur
iuvenes dum sumus
Post iucundam iuventutem
Post molestam senectutem
nos habebit humus (bis).*

*Ubi sunt qui ante nos
in mundo fuere?
Adeas ad inferos
Transeas ad superos
Hos si vis uidere (bis).*

*Vivat Academia
Vivant professores
Vivat membrum quodlibet
Vivat membra quaelibet
semper sint in flore (bis).*

16. El rector aixeca la sessió.

DISCURS DE PRESENTACIÓ
DEL PROFESSOR
ANTONIO M. BALLESTA

Excel·lentíssim i Magnífic Senyor Rector
de la Universitat de Barcelona,
Respectables professors i doctors,
Senyors alumnes,
Senyores i senyors,

Representa per a mi un gran honor i un privilegi aquesta oportunitat que em brinda la Universitat de Barcelona d'actuar com a padrí del professor Carlos Cordón Cardó en la seva investidura com a doctor honoris causa. Mitjançant aquest acte la nostra institució s'honra pel fet d'incorporar a la seva comunitat universitària un dels professors i investigadors més qualificats i de major prestigi en el camp de la patologia del càncer.

El professor Cordón Cardó és un català internacionalment conegut en el món de la ciència mèdica. Els seus treballs d'investigació sobre els mecanismes moleculars que condueixen al desenvolupament del càncer han permès, no només poder-los conèixer millor, sinó, a més, obrir noves perspectives per aconseguir un diagnòstic més precoç i precís, així com un tractament més personalitzat i eficaç.

El professor Carlos Cordón Cardó, va néixer a Calella el dia 25 de febrer de 1957, en el si d'una família sense marcada tradició universitària. Per això, ens aturarem un moment a assenyalar les quatre fites que, a parer seu, han constituït les oportunitats que li han permès, no pas sense esforç, recórrer el camí que avui ens el porta davant de nosaltres.

La primera és quan els seus pares, amb un esperit previsor i assumint un gran sacrifici, el matriculen per cursar el batxillerat superior al Col·legi Santa Anna de les Escoles Pies de Mataró.

La segona, sens dubte, és, quan ja estudiant Medicina a la Universitat Autònoma de Barcelona, decideix fer-se patòleg i és admès com a alumne intern del Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau que dirigia el Dr. Lorenzo

Galindo, un professor innovador, recentment incorporat després d'haver completat la seva formació acadèmica i científica als Estats Units i a Puerto Rico.

La tercera oportunitat es va presentar mentre cursava el cinquè curs, quan el professor Galindo l'insta a preparar-se per acollir-se al programa d'intercanvi hispanonord-americà, conegut com a *Cinquena trajectòria (Fifth Pathway)*. Aquest programa facilitava que alumnes espanyols poguessin fer l'últim curs de Medicina en universitats americanes i viceversa.

I finalment, la quarta oportunitat té lloc, quan, un cop admès al New York Medical College, decideix realitzar els crèdits de lliure elecció al Departament de Patologia del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, amb el Dr. Myron Melamed, el qual fent honor al seu cognom (*melamed*, en llengua hebrea, podria traduir-se com a “professor”, “ensenyant”), va inculcar en aquell jove estudiant el germen del mètode científic i la disciplina que condueixen a la pregunta constant, a la recerca del coneixement, sempre mantenint-se, però, en la humilitat del científic i allunyat de la supèrbia de l'ignorant.

El 1980 obté la llicenciatura en Medicina i el grau de MD per la Universitat Autònoma de Barcelona. En el New York Hospital comença els cursos per a l'obtenció del doctorat. Entre els anys 1980 i 1982 segueix el programa de Patologia Experimental del Departament de Patologia del New York Hospital de la Cornell University Graduate School of Medical Sciences. Els dos anys següents, en el programa de Biologia Cel·lular i Genètica del Memorial Sloan Kettering Cancer Center i de la Universitat de Cornell.

El 1985 obté el grau de doctor (Ph. Dr.) per la Universitat de Cornell, en Biologia Cel·lular i Genètica.

Durant tot aquest període continua la seva formació al Departament de Patologia del Memorial. Primer com a *Research Fellow* i posteriorment com a *Special Fellow* en Immunopatologia, fins que el 1987 és contractat com a *Assistant Attending* de l'esmentat Departament. Continua en aquest lloc fins que el 1992 és ascendit a *Associate Attending* de Patologia Molecular, el laboratori del qual dirigia des de 1982 amb la denominació d'«Immunopatologia Molecular».

El 1992 és nomenat professor associat de Patologia de la Cornell University Medical College de New York, càrrec que continua exercint en l'actualitat. I des d'aquell any fins al 1994 dirigeix el Laboratori de Patologia Experimental del Memorial. Posteriorment, el 1995 és nomenat director de la Divisió de Patologia Molecular del Departament de Patologia del Memorial, càrrec que ocupa actualment. El 1998 arriba a ser *Attending i Member*, la qual cosa representa haver passat per tots els rangs acadèmics en, aproximadament, deu anys, és a dir, una carrera meteòrica, si es té en compte que l'habitual als Estats Units és passar d'una categoria a l'altra en un període de cinc a set anys, i en la majoria dels casos, canviant d'institució.

En l'actualitat, i des de fa nou dies, el professor Cordón Cardó, sense perdre la seva associació amb el Memorial com a *Adjunt Member*, s'ha incorporat a la Universitat de Colúmbia en qualitat de *vice-Chairman* del Departament de Patologia, *Associate Director* del Cancer Center i membre del Comitè Executiu, a més de professor de Patologia i Urologia de la prestigiosa Universitat.

Podem afirmar, doncs, sense temor d'equivocar-nos, que el professor Cordón Cardó ha estat un dels majors impulsors dels canvis que han revolucionat l'anatomia patològica clàssica, i ha ajudat les noves generacions de patòlegs a saltar la barrera de parafina i a familiaritzar-se amb les noves tecnologies de la biologia molecular.

Si les normes de la nostra Universitat exigeixen que el candidat a ser nomenat doctor honoris causa tingui un currículum rellevant, completa aquesta exigència, a part del que ja s'ha exposat, el fet que el professor Cordón Cardó és membre d'institucions i societats científiques de prestigi internacional. Ha estat el coordinador de la Xarxa de Càncer de Bufeta i ha format part, així mateix, d'altres comitès d'experts de l'Institut Nacional de la Salut (NIH) dels Estats Units; del Comitè d'Immunodiagnòstic de la Unió Internacional contra el Càncer, i del Grup de Treball per a la classificació dels tumors urotelials de l'Organització Mundial de la Salut (l'OMS). Ha estat inclòs en la Llista d'Honor (*Member of Honour*) de la Unió Internacional contra el Càncer (UICC), i entre els premis i distincions que l'honren podem destacar la Medalla d'or de l'Acadèmia Mèdica Sueca i el Premi Ramón y Cajal de la Spanish American Medical and Dental Society; Acadèmic numerari de l'Acadèmia Medicoquirúrgica Espanyola i Medalla d'Or al Mèrit Sanitari del Govern de Galícia.

Una de les distincions de la qual sabem que se sent més orgullós és la de ser un dels investigadors més citats, atès que apareix en un lloc prominent com a *Highly Cited Researcher* en la categoria de Medicina Clínica de l'Institut d'Informació Científica (ISI). Ha publicat més de 350 treballs a les revistes de màxim prestigi internacional i ha participat com a investigador principal o com a membre de l'equip per a l'obtenció de més de trenta projectes finançats per diverses institucions de dins i fora dels Estats Units, i com a fruit d'algun dels seus treballs tenim l'obtenció de dinou patents.

Quant a la contribució al desenvolupament científic, cal subratllar les innovacions que els treballs del professor Cordón Cardó han aportat al desenvolupament del diagnòstic del càncer. En un doble vessant, atès que a la seva gran tasca d'investigació bàsica, s'hi afegeix la seva vocació i dedicació a la clínica. En primer lloc, s'ha de destacar l'aplicació de mètodes d'immunoquímica, només emprats, fins aleshores, en cèl·lules sanguínies, adaptats a l'estudi dels tumors sòlids, la qual cosa ha contribuït en gran mesura al desenvolupament de la immunopatologia tumoral.

En el camp de la patologia molecular, quan la majoria dels grups se centra en l'estudi dels oncogenes, ell té la visió d'intuir el paper fonamental que en la gènesi i desenvolupament del càncer tenen els gens supressors de tumors. Són fruit d'això els seus treballs sobre els gens de retinoblastoma (RB), p53, p16, p27, i Pten, entre d'altres; en alguns casos participa en el seu descobriment i sempre en la seva aplicació al diagnòstic i pronòstic clínics.

Aquestes investigacions van ser seguides de les orientades a estudiar la resistència a drogues quimioterapèutiques per tal d'evitar tractaments innecessaris i per identificar noves dianes terapèutiques que permetin un tractament més personalitzat i eficaç per als malalts de càncer.

Tot això, en definitiva, ens permet afirmar que la carrera científica del professor Cordón Cardó s'orienta a dur a terme un diagnòstic integral del càncer, unint els esforços d'altres àrees com les de radiologia funcional o les de radioteràpia mitjançant els nous models tridimensionals, en una integració de coneixement que porta a un nou concepte, proposat per ell, la *patologia de sistemes* (*systems pathology*) que comporta una gestió integral del pacient oncològic, no de

manera piramidal sinó horitzontal, per mitjà de l'estudi del risc, la detecció precoç, el diagnòstic, l'extensió i la resposta al tractament.

La segona condició exigida és la relació acadèmica i científica del candidat amb departaments de la nostra Universitat i que la seva activitat tingui projecció en la difusió científica. Aquesta condició es compleix àmpliament pel professor Cordón Cardó, ja que ha participat en nombrosos cursos i seminaris impartits en la nostra Facultat de Medicina i ha format part de diversos comitès científics de congressos i reunions científiques internacionals organitzats per la Facultat i l'Hospital Clínic, a més de rebre per al seu entrenament nombrosos membres de la nostra comunitat universitària, no només del Departament d'Anatomia Patològica, sinó també dels de Ciències Fisiològiques I, de Microbiologia, de Neurologia, etc. Així mateix, tant membres del meu equip com jo mateix hem fet estades, en diverses ocasions, al laboratori del professor Cordón.

Com a part d'aquesta vocació docent el professor Cordón Cardó ha viatjat pels cinc continents per impartir-hi conferències i cursos internacionals. En diferents ocasions ha passat temporades fora dels Estats Units per assistir al desenvolupament i a la implementació de programes de patologia molecular. Potser les més notòries siguin les seves estades, durant mesos, a la Xina, així com les llargues i múltiples visites a Puerto Rico, Egipte, Itàlia i Suècia.

El tercer requisit exigint pels Estatuts de la Universitat de Barcelona per nomenar doctor honoris causa, es refereix als aspectes humans del candidat. En aquest sentit és necessari reconèixer que tant el Laboratori com el propi domicili del professor Cordón Cardó actua com una ambaixada permanent de Catalunya i d'Espanya. Tant és així que companys de professió i pacients són sempre acollits amb amabilitat i ajudats per fer agradable i profitosa la seva estada a Nova York. Es podria dir que les paraules que Cervantes posa en boca d'el Quixot per definir Barcelona «Archivo de la cortesía, albergue de los extranjeros, hospital de los pobres, patria de los valientes, venganza de los ofendidos y correspondencia grata de firmes amistades, y en sitio y en belleza única», es poden aplicar a la casa del professor Cordón.

I no voldria acabar sense posar èmfasi en el fet que, com ha pogut comprovar-se, a través de les meves pobres paraules, el professor Cordón no és d'aquella mena de persones que ha aconseguit arribar

on és després d'una trajectòria guiada per una ambició egoista. Al contrari, qualsevol que el conegui sap del cert que la seva motivació s'ha basat tant en una profunda vocació científica com en una generosa consciència social que li fa estimar la seva feina per ser conscient del benefici que pot reportar a la salut de la societat.

Per tot això em sento honorat de comptar amb la seva amistat, a més de considerar-lo un autèntic mestre del qual admiro el tracte cordial, honest, senzill, així com la capacitat de treball i l'esperit creatiu, dins d'un estricte rigor científic.

DISCURS DEL PROFESSOR
CARLOS CORDÓN CARDÓ

Excel·lentíssim i Magnífic Senyor Rector,
Digníssimes autoritats,
Distingit Claustre,
Apreciats alumnes,
Estimada família i amics,

Voldria expressar amb profunda emoció i humilitat com m'honra tan significativa distinció de doctor honoris causa de la vostra Universitat. Agrair-vos-ho, Sr. Rector i professorat, i comprometre'm, si fos possible, a un programa de col·laboració més continu i ampli, tant educatiu com d'investigació. Aproparem, així, extraordinàries institucions com són la Universitat de Barcelona, la Universitat de Colúmbia, i el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, amb els objectius de formar futurs professionals biomèdics, oferir noves perspectives als membres ja actius, i assegurar que fem plegats una millor gestió del pacient oncològic en benefici de la nostra comunitat. Voldria, així mateix, manifestar el meu agraïment a la professora Maria Teresa Estrach i al professor Antonio Ballesta pel seu suport acadèmic durant aquests anys i per la presentació de la meva candidatura, així com al Departament de Ciències Fisiològiques I, als membres del Consell de Govern i a tots els companys de la Universitat de Barcelona pel seu suport.

La vocació per la medicina i la ciència se'm va desvetllar molt aviat, realment, de petit, cap als deu anys. La meua família em va ajudar a instal·lar un laboratori en una habitació de casa nostra a Calella. Em van regalar un microscopi, i vaig saber que continuaria fascinat la resta dels meus dies amb els seus subtils missatges. En entrar a la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona ja m'havia traçat a la ment la carrera que estudiaria: seria patòleg, i em dedicaria, en part, a la investigació i a la docència. Durant els primers cursos acadèmics vaig tenir l'ocasió de conèixer i forjar una relació al principi professional, més tard personal i de gran amistat, amb el meu primer mentor, el doctor Lorenzo Galindo Merino, aleshores cap del Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant

Pau de Barcelona. Va ser ell mateix qui em va impulsar a escorcollar nous horitzons.

A Nova York vaig descobrir l'interès envers la genètica i la biologia molecular, sota el guiatge d'homes de caràcter com els doctors Myron Melamed, aleshores cap del Departament de Patologia del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, i Robert Good, president de l'esmentada institució. Vaig començar la segona carrera i vaig obtenir el doctorat (Ph. D.) en Biologia Cel·lular i Genètica per la Universitat de Cornell. Així mateix, la primera oferta de treball i el primer contracte vaig rebre'ls al Memorial. El pla d'aleshores va ser combinar totes dues disciplines, patologia i biologia molecular en l'estudi del càncer, amb l'objectiu d'establir un pont entre la clínica i el laboratori. Avui aquest programa es denomina «investigació translacional». Aquesta integració de coneixements m'ha ofert l'oportunitat de participar en ciències bàsiques, en el procés de descobriment científic, i d'aplicar troballes crítiques generades per experimentació a la pràctica mèdica diària i al tractament integral del pacient oncològic. M'he sentit sempre un ésser afortunat per aquestes experiències, i dono gràcies a Déu i a tots els col·legues, amics i familiars que han fet d'aquest periple una extraordinària vivència.

Páthos: patiment, malaltia. Patologia: branca de la medicina que es basa en l'estudi de l'essència i la naturalesa de la malaltia, especialment en els canvis que es produeixen als òrgans i teixits corporals, que causen o són causats per la malaltia.

La fundació i el desenvolupament inicial de les institucions a les quals estic adscrit, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) i College of Medicine of Columbia University (CMCU), estan íntimament associades a la història dels seus departaments de Patologia, com resumirem més endavant. Així mateix, la meua carrera professional en aquests centres ha estat íntimament vinculada als esmentats departaments. Per poder concebre amb més compleció el nostre present i les perspectives de futur, considero que seria útil recordar primerament i de manera concisa les cròniques d'aquesta disciplina.

Breu història de les albors de la patologia. Els orígens de la patologia i del seu establiment acadèmic es remunten als segles XVI-XVII a Itàlia. Va ser aleshores que un reduït grup de metges van realit-

zar de manera sistemàtica l'acte de l'autòpsia tot expandint els seus coneixements per elucidar les malalties que sofrien els seus pacients. L'«anatomia patològica», els primers passos de la qual van ser empresos per disseccions ja dutes a terme a l'escola grega, apareix reflectida per primera vegada en els tractats de Benivieni (1443-1502) i Morgagni (1682-1771). Les primeres correlacions clinicopatològiques es descriuen en aquests estudis, fruit d'una anàlisi meticulosa de l'exercici de l'autòpsia. Aquesta anatomia macroscòpica i descriptiva seria complementada, no reemplaçada, per la «patologia tissular microscòpica» desenvolupada primerament per les escoles francesa i britànica, il·lustrada eloqüentment per la figura de Bichat (1771-1802), i eventualment per l'escola alemanya basada en la «patologia cel·lular» representada sobretot per Müller (1801-1858) i Virchow (1821-1902). És en el context d'aquest últim grup en què la patologia va esdevenir una «disciplina científica» basada en estudis experimentals i en l'ús de noves tecnologies que van permetre obtenir un coneixement més profund de les malalties mitjançant exàmens microscòpics. En aquest sentit, un exemple de l'aplicació i els estudis esmentats el representa el nostre extraordinari Ramón y Cajal (1852-1934), el qual va buscar més enllà del detall estructural sota el microscopi per recrear un nou paradigma funcional en la seva «doctrina de la neurona» i del sistema nerviós. Les seves troballes seminals han influït el desenvolupament d'altres camps, incloses les xarxes neuronals artificials. I no només això, aplicacions clíniques que va postular al seu dia encara són vàlides en la nostra pràctica quotidiana. Els estudis microanatómics que van seguir es poden definir més aviat com exploracions biològiques que no pas com meres narracions descriptives. Encara més, els seus contribuïdors van formar una generació de patòlegs profundament acadèmics que van influir en la implementació d'aquesta disciplina, i que van dominar les escoles de patologia europees fins a la Primera Guerra Mundial.

Als Estats Units la primera Càtedra de Patologia es va establir a la Universitat de Harvard (1847), i Jackson (1806-1879) va ser-ne el primer director. Aquesta Càtedra va servir, a l'inici, com a museu en què es col·leccionaven i s'exposaven malformacions genètiques i òrgans amb patologies evidents. Va ser sense cap mena de dubte Delafield (1841-1915), un dels estudiants americans de Virchow, qui va establir el 1877 a l'Hospital Bellevue —afiliat al que aleshores era el Columbia College of Physicians and Surgeons— el primer laboratori histològic i Departament de Patologia. Tres dels seus deixebles van

exercir una influència extraordinària en el desenvolupament de la patologia acadèmica: Prudden (1849-1924), Welch (1850-1934) i Ewing (1866-1943). Prudden esdevindria el successor de Delafield a la Universitat de Colúmbia. D'altra banda, Welch seria un dels fundadors de la Johns Hopkins Medical Institutions, de la qual va ser el primer degà a més del primer catedràtic de Patologia. Ewing esdevindria el 1899 el primer professor de Patologia de l'aleshores recentment establerta Cornell Medical School, i més tard va ser el primer director del Memorial Hospital for the Treatment of Cancer and Allied Diseases, actualment conegut com a *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*. La visió d'Ewing per la investigació és ratificada per la seva participació en la fundació de l'American Association of Cancer Research (AACR) el 1907, en què va exercir com a primer president.

Va ser aleshores que es va crear la Universitat de Rockefeller (1901), la primera institució als Estats Units dedicada exclusivament a la investigació biomèdica. La seva missió era «estudiar i establir les causes per les quals es desenvolupen i manifesten les malalties». Va ser creada seguint el model europeu dels «instituts de Patologia» i el primer president va ser Flexner, un patòleg experimental que va rebre des de l'inici el suport de Prudden i Welch. A l'hora d'assolir la missió de Rockefeller va ser crucial la fundació del seu hospital —encara en funcionament— que va obrir les seves portes el 1910. L'hospital constituïa el lloc on els investigadors podien establir un pont entre la «taula del laboratori i el llit del malalt», exercici denominat actualment «*bench to bed*» és a dir, estudiar les malalties i les estadificacions al laboratori al mateix temps que es manifesten en els pacients. Més endavant el Memorial resituaria les seves instal·lacions en un terreny donat per la família Rockefeller just davant de la Universitat apadrinada per ells. Va ser també sense cap mena de dubte, almenys des del meu modest punt de vista, en aquest període, que la patologia assoleix un punt crític, tant pel que fa a la seva tasca científica com a la instauració com a disciplina entre les ciències bàsiques.

El desenvolupament de la patologia quirúrgica. Els avenços en tècniques de cirurgia juntament amb el control del pacient postquirúrgic, sobretot en el context de les infeccions, van produir un profund canvi en l'estructura hospitalària després de la Segona Guerra Mundial. Va canviar tant en relació amb el tractament del pacient com amb la gestió de les institucions mèdiques. La cirurgia va esdevenir

l'eix central de la pràctica clínica, amb la qual va sorgir una nova especialitat, impulsada sobretot per l'escola americana: la patologia quirúrgica. Directius clínics guiats per un enfocament més pragmàtic de la pràctica hospitalària van anar creant serveis de patologia quirúrgica dins dels seus propis departaments, on s'abordarien temes de rellevància clínica. La patologia quirúrgica evoluciona, doncs, en paral·lel amb els departaments de cirurgia, i esdevé un servei hospitalari adjacent.

Va ser al començament dels anys cinquanta que petits laboratoris de patologia quirúrgica es van traslladar de departaments de cirurgia a patologia. Líders influents de la patologia quirúrgica americana inclouen Stewart a Memorial, i Foote a Columbia Stout, i més tard, Lattes, així com Ackerman a la Universitat de Washington a St. Louis (Missouri), entre d'altres. Aquest darrer va crear una escola de gran repercussió tant a Amèrica com a Europa, i va ser reconegut com el gran impulsor de l'especialitat esmentada.

Així mateix, també durant aquest període, la citopatologia es va convertir en una àrea de transcendència clínica. Papanicolau a Cornell i Memorial va establir una disciplina que seria seguida per Koss i més tard per Melamed, el qual va desenvolupar al Memorial el prototip de l'aparell de citofluorometria de flux. Es van començar a analitzar marcadors biològics en el context microanatòmic cel·lular, així com canvis dinàmics en el cicle de divisió de la cèl·lula tumoral.

La immunopatologia i l'establiment de la patologia molecular.

En les dècades dels seixanta i setanta es van forjar importants contribucions en els camps de la microscòpia electrònica i immunohistoquímica. Tanmateix, no va ser fins als vuitanta, junt amb el desenvolupament dels anticossos monoclonals, en què programes d'immunopatologia tumoral es van establir com a part d'una patologia cada vegada més vigorosa i científica. Al Memorial cal destacar les contribucions d'Old i Houghton a la producció d'anticossos monoclonals múrids i humans. És aleshores que, a més dels estudis serològics convencionals, iniciem un nou enfocament utilitzant teixits normals i tumorals humans. Taylor a Califòrnia, DeLellis a Boston i el nostre grup a Nova York, entre d'altres, vam ser pioners en la caracterització d'anticossos monoclonals contra antigens de diferenciació i tumorals utilitzant material clínic en la producció i caracterització. Entre 1982 i 1987 desenvolupem part dels esmentats mètodes al

Memorial, i l'any 1987, amb l'establiment del Laboratori d'Immunopatologia Molecular, culmina el meu primer càrrec acadèmic. Posteriorment a la constitució del laboratori, es va crear, el 1991 la Divisió de Patologia Experimental, de la qual vaig ser el primer director, i més endavant, el 1994 vam canviar-li el nom, a partir de llavors es va dir *Divisió de Patologia Molecular*. Aquesta estructura incloïa ja diversos grups d'investigadors independents (Geral, Ghossein, Ladanyi i Pandolfi), així com el Laboratori de Diagnòstic Molecular. S'integrava a la nosologia clàssica, a la classificació microanatómica, la biologia del càncer.

Defineixo la patologia molecular com la ciència biomèdica que estudia els orígens de la malaltia basant-se en la caracterització de mutacions somàtiques adquirides i alteracions d'expressió en tots els nivells, des d'expressió genètica a proteica, de carbohidrats a lípids. La integració de variables clíniques, dades histomorfològiques, i perfils moleculars produïts per la combinació del genotip i fenotip tumoral, descriuen aquesta nova àrea de coneixement científic. Es diferencia de la genètica mèdica, la qual té com a objectiu determinar anomalies gèniques associades a malalties heretades causades, en la majoria dels casos, per mutacions en la línia germinal. En l'oncologia, la patologia molecular se centra en la identificació de les aberracions involucrades en el desenvolupament i la progressió de les malalties neoplàsiques.

El diagnòstic i tractament del càncer és un dels majors reptes clínics. A causa que els règims terapèutics depenen primàriament de l'avaluació histopatològica i de l'estadificació clínica, els estudis microanatómics comporten conseqüències significatives. Tanmateix, és ben conegut que dos tumors que apareixen sota el microscopi amb les mateixes característiques histològiques, fins i tot clínicament amb estadificacions semblants, poden comportar-se de manera radicalment oposada. Aquest fet compromet seriosament la nostra habilitat per predir amb precisió el comportament clínic de qualsevol tumor. Basant-nos en investigacions biomèdiques, les alteracions moleculars associades a processos de transformació i progressió tumoral van anar sent identificades. La incorporació d'aquests paràmetres objectius, tecnologies complementàries a les nostres eines diagnòstiques i de connotació predictiva, com a anàlisi d'àcids nucleics de tumors, van incrementar la nostra habilitat per caracteritzar la biologia del càncer, i, d'aquesta manera, poder dissenyar règims terapèutics individualit-

zats i més efectius. Les limitacions de la histologia es veuen en part superades per les contribucions generades en els camps de la biologia molecular i genètica. Primerament, mitjançant la definició del fenotip, sobretot emprant tècniques d'immunohistoquímica, i més tard, gràcies a la identificació genotípica, sobretot per la contribució de l'amplificació gènica per reacció en cadena de la polimerasa (PCR), la integració de coneixements objectivables donava pas a la patologia molecular.

El Laboratori d'Immunopatologia Molecular. Al llarg dels anys la tasca del nostre grup s'ha desenvolupat en aquest Laboratori, que forma part de la Divisió de Patologia Molecular. Els nostres estudis s'han centrat en la identificació i contínua caracterització de mutacions dels gens supressors, així com en alteracions en l'expressió dels seus productes en tumors sòlids. Els models que vam escollir per generar hipòtesis de treball i dissenyar estudis experimentals van ser els carcinomes genitourinaris (bufeta i pròstata) i els sarcomes de parts toves. L'anàlisi de reguladors del cicle cel·lular ha estat un dels principals focus d'investigació en aquestes àrees. Recentment, el nostre laboratori ha estat també pioner en l'estudi de la cèl·lula troncal adulta i la seva relació amb processos neoplàsics.

Tres projectes desenvolupats durant els primers passos dins el camp de la investigació mereixen una menció especial. El primer va intentar caracteritzar l'expressió de la glicoproteïna P (Pgp), codificada pel gen de resistència a múltiples fàrmacs (MDR), en teixits humans normals i tumorals. En aquell temps es creia que es tractava d'un oncogen específic de cèl·lules tumorals, associat a una manca de resposta terapèutica i progressió tumoral. Els nostres estudis van demostrar que la Pgp és un producte de diferenciació cel·lular, crític en la fisiologia de desintoxicació. Vam definir, així mateix, que era part íntima de les barreres hematoorgàniques, inclosa la barrera hematocèfalica. És més, la seva expressió en la barrera hematotesticular podia explicar el «santuari farmacològic» adscrit a l'òrgan esmentat. El segon projecte va tractar l'anàlisi del gen del retinoblastoma (RB) i el producte codificat per aquest (pRB). S'havia observat que en pacients afectats per aquest tumor intraocular, propi de la infantesa, una vegada curats desenvolupaven amb freqüència neoplàsies en altres òrgans durant els primers anys. El nostre grup va explorar la possibilitat que aquest gen supressor estigués mutat i el seu producte no expressat en tumors sòlids de l'adult de forma somàtica, no en línia

germinal. Vam demostrar, a més, la rellevància d'aquest gen supressor en la predicció de l'agressivitat biològica en determinats tumors, per la qual cosa va esdevenir un marcador per a l'establiment del pronòstic de la malaltia. Uns estudis similars es van dur a terme amb la finalitat de demostrar que el gen p53 es troba mutat i amb gran freqüència en neoplàsies sòlides de l'adult, i que la seva identificació estava associada a un comportament més agressiu del tumor. En aquesta línia, el tercer projecte va ser la caracterització del tàndem oncogèn-gen supressor que constitueix l'autoregulació de p53 per Hdm2. Aquesta interacció «oncogèn (Hdm2) - supressor (p53)» és considerada prototípica del mecanisme denominat *cooperatiu oncogènic*. A més d'aquestes descobertes de rellevància clínica, el nostre laboratori ha participat activament en la identificació, caracterització i trasllat a la investigació clínica d'altres gens supressors com ara el p16, el p27 i el Pten.

Conscients de la complexitat i plasticitat dels processos neoplàsics, el nostre grup va ser també pioner a proposar models de tumorigènesi i progressió tumoral. Vam descriure, així mateix, que tan important era l'ordre de determinats gens canviats, com el cúmul d'algunes mutacions que impacten en programes crítics per a l'homeòstasi cel·lular, com són la proliferació, l'apòptosi, la diferenciació i la senescència. L'exemple més didàctic és el model de tumors de bufeta urinària. La nostra hipòtesi de treball era que existien dues rutes amb diferents alteracions moleculars que caracteritzaven el desenvolupament i l'evolució de les neoplàsies uroepiteliales. Breument, vam definir que alteracions en el cromosoma 9 eren freqüents i específiques dels tumors papil·lars superficials, els quals tenen més tendència a la recurrència que no pas a la progressió clínica. Més tard, vam demostrar que els gens INK4A (p16) i INK4B (p15), mapats en el cromosoma 9, regió 9p21, eren els gens supressors responsables dels genotips observats. En canvi, els tumors superficials plans, o carcinomes *in situ*, els quals tendeixen a envair i metastatitzar, es caracteritzaven per alteracions dels gens RB i p53 i vam relacionar-los amb alteracions en processos de proliferació cel·lular i aneuploidia (RB), així com amb la inhibició de la mort cel·lular programada (p53). Partint d'aquestes troballes es van dissenyar protocols clínics orientats a tractaments més personalitzats.

Recentment, el nostre grup junt amb els laboratoris del Dr. Costa (Universitat de Yale) i del Dr. Singer (Universitat Albert Einstein),

amb la participació d'un grup biotecnològic (Aureon Laboratories), hem desenvolupat la «patologia de sistemes» (*systems pathology*). Es tracta d'una nova disciplina en què s'integren variables clíniques juntament amb paràmetres histològics, morfometria tissular i cel·lular, així com perfils moleculars. Aquesta amalgama s'aconsegueix mitjançant l'aplicació de noves tècniques en les àrees d'anàlisi d'imatges, reconeixement de patrons (*pattern recognition*), i estudi quantitatiu de múltiples biomarcadors. La complexitat de dades obtingudes és analitzada mitjançant l'ús d'algorismes en l'espai de matemàtica de complexitat i xarxes neuronals. L'objectiu final és produir nomogrames que ens permetin, mitjançant la integració de coneixements mèdics i biològics, predir significativament el curs clínic del pacient. El primer model s'ha basat en la predicció de la recidiva del càncer prostàtic, en què s'ha obtingut un índex predictiu per a la recurrència bioquímica del 85 % amb especificitat i sensibilitat entre el 83 % i el 87 %. Altres models estan sent desenvolupats, un dels quals per guiar-nos en la resposta a la deprivació anorgànica i al tractament del càncer de pròstata.

A tall de reflexió. La pràctica de la histopatologia convencional basada en microscòpia òptica, de caràcter descriptiu, per naturalesa subjectiu, i finalitat nosològica, és complementària en la segona meitat del segle xx, i sobretot en les dues últimes dècades, per avenços en el diagnòstic molecular. La microscòpia electrònica i la immunohistoquímica van generar poder diagnòstic, eficiència i objectivitat, però no van forçar canvis substancials en la pràctica de l'anàlisi tissular. Tanmateix, la patologia molecular produeix profunds canvis en l'estudi de les malalties neoplàsiques. Potser, i més important, dóna pas a una «medicina molecular» de caràcter funcional, objectivable, la meta de la qual és descriure dianes terapèutiques. El patòleg participa activament en la selecció de la pauta terapèutica més apropiada per a cada cas mitjançant l'estudi integrat histomorfomètric i molecular. Avenços en els camps de la biotecnologia i la bioinformàtica ens proporcionen, a més i per primera vegada, una visió comprensiva de les bases genètica i biològica del tumor. L'objectiu final és oferir a cada pacient unes possibilitats de cura més elevades mitjançant l'elecció del tractament més adequat per a la «seua malaltia» preservant la seva qualitat de vida i la seva dignitat. En definitiva, un programa holista i horitzontal, que inclou l'estudi del risc al càncer, el diagnòstic precoç, pronòstic, selecció de tractament, i seguiment clinicopatològic per desxifrar la resistència farmacològica o la resposta

terapèutica. Aquests programes estan aconseguint, a més, fer de la prevenció una realitat.

L'aspecte més gratificant de la meua professió és poder estar al costat del pacient. També ho és el fet de ser conscient que fins i tot treballant amb un nombre relativament reduït de malalts, nous conceptes, tant tecnològics com clínics, poden ser validats i transferits a la comunitat. La intensa tasca i vocació d'un grup beneficia tota la societat en general. El vincle que existeix entre tots els professionals en biomedicina és la responsabilitat de contribuir al manteniment de la salut física i mental de la nostra comunitat. Aquesta responsabilitat s'exercita no sols per vocació, sinó per la dedicació intensa i continuada, que només accepti l'excel·lència i discrimini la mediocritat. No hi ha res més sagrat per a l'individu i la societat que l'estat de benestar fruit de la salut. Tanmateix és essencial que els professionals siguin respectats per les seves funcions i les seves aportacions al bé comú. La societat com a tal hauria d'assolir un compromís per implementar una visió a llarg termini de la gestió clínica i de la investigació biomèdica.

Els éssers humans som elements complexos, polimòrfics i dinàmics. No podem pretendre atacar un organisme malalt mitjançant règims simples, rígids i estàtics. L'important no és únicament curar, sinó ser capaços de preservar la dignitat de les persones, i en cas que la perdin, ajudar-les a recuperar-la. Aquesta tasca que es fa majoritàriament en l'anonimat, ha de ser divulgada. No només com a informació, sinó amb voluntat educativa. Assolirem, així, els màxims nivells d'excel·lència en la responsabilitat compartida d'educar i educar-nos, de dissenyar nous estudis d'investigació bàsics i clínics, i d'implementar-los en benefici del pacient.

Una reflexió final per als estudiants i joves professionals aquí presents, o que llegeixin aquestes paraules en un futur. No es deixin portar per la frustració. La seva passió per la ciència, junt amb la persistència i ètica professional, dissiparan tots els dubtes i els conduiran cap a l'objectiu final. Tampoc no es distreguin amb la banalitat, ja que en un món dictat per la premsa tendim a confondre la urgència amb la importància. Permetin que sigui la transcendència del valor crític el que els guii. No comprometin mai l'excel·lència amb la qual s'espera que exerceixin, i lluitin contra la mediocritat. Atreveixin-se a pensar fora del context convencional, encara que tan

sols ens eduquin dins la norma, i fins i tot ens sancionin quan ens en sortim. Recordin que seguint el mateix camí mai no s'ha arribat a nous horitzons.

Aprofito per donar-los les gràcies a tots vostès per la seva atenció. A tots els amics i col·legues pel seu temps, dedicació, suport i ensenyaments. Em van preguntar de petit al col·legi de les Escoles Pies de Calella què entenia jo per «amic» Em va sortir ràpidament i espontàniament una replica a la qual encara m'hi adhereixo: «un amic és aquell en qui confiem».

Moltes gràcies a tots els que van confiar i confien en mi, sobretot la meva família. Els meus pares, Joan i Montserrat, ja no entre nosaltres físicament però sí espiritualment, els primers. La meva germana, Mari, el seu espòs, Àngel i el seu fill, Marc. Demetrio i Laura, els meus sogres. Els meus mentors, els meus alumnes. Els meus pacients, els meus companys que han sobreviscut al càncer. I sobretot la meva esposa, Alícia, i els nostres fills Carolina i Daniel. El meu esperit els pertany. I els meus millors propòsits són per a tots vostès. Moltes gràcies.