



UNIVERSITAT DE BARCELONA

SOLEMNE INVESTIDURA DE  
DOCTORA HONORIS CAUSA  
a la professora

**Elaine Sarkin Jaffe**



*Discurs de presentació del professor*  
**Elies Campo**

*Maig de 2008*

UNIVERSITAT DE BARCELONA

SOLEMNE INVESTIDURA DE  
DOCTORA HONORIS CAUSA  
a la professora

**Elaine Sarkin Jaffe**

*Discurs de presentació del professor*  
**Elies Campo**

*Maig de 2008*

---

Entitat editora  
UNIVERSITAT DE BARCELONA

---

Rector en funcions  
Josep Samitier i Martí

---

President de Consell Social  
Joaquim Coello

---

@Universitat de Barcelona  
Edició: Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona  
Disseny de la col·lecció: Cesca Simón

---

Suport coberta: Rives Tradition  
Suport tripa: Estucat mat ecològic  
Família tipogràfica: Times  
Motiu de la coberta: Pati de Ciències. Edifici Històric de la UB (Detall)

---

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-SenseObraDerivada 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
<i>Discurs de presentació del professor Elies Campo (anglès) ..</i>	<i>11</i>
Discurs de presentació del professor Elies Campo ( <i> català</i> ) ..	19
<i>Discurs de la professora Elaine Sarkin Jaffe (anglès) .....</i>	<i>25</i>
Discurs de la professora Elaine Sarkin Jaffe ( <i> català</i> ).....	37

## PROTOCOL DE L'ACTE



*Investidura de la professora Elaine Sarkin Jaffe  
com a doctora honoris causa*

1. S'entra en processó mentre la Schola Cantorum de la Universitat de Barcelona interpreta el cant d'entrada.
2. El rector en funcions, Dr. Josep Samitier i Martí, explica l'objectiu de la sessió acadèmica.
3. El rector en funcions dóna la paraula al secretari general, Dr. Xavier Pons Ràfols, el qual llegeix l'acta del nomenament de doctora honoris causa a favor de la professora Elaine Sarkin Jaffe.
4. El rector en funcions invita la degana de la Facultat de Medicina, Dra. M. Teresa Estrach, i el catedràtic padrí, Prof. Elies Campo, a anar a cercar la doctoranda i acompanyar-la fins al Paranimf.
5. Intervenció de la coral.
6. El rector en funcions dóna la benvinguda a la professora Elaine Sarkin Jaffe, la qual s'asseu al lloc que li ha estat reservat.

7. El catedràtic padrí llegeix el discurs en el qual presenta els mèrits de la seva patrocinada.
8. El rector en funcions demana al catedràtic padrí i a la degana que acompanyin la doctoranda a la presidència.
9. El rector en funcions pronuncia les paraules d'investidura:

«Pel Consell de Govern de la Universitat de Barcelona, a proposta de la Facultat de Medicina, heu estat nomenada doctora 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, 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. La nova doctora s'asseu entre els seus acompanyants en el lloc reservat al Claustre de Doctors.
11. El rector en funcions dóna la paraula a la nova doctora Elaine Sarkin Jaffe, la qual és acompanyada a l'estrada pel catedràtic padrí i la degana de la Facultat de Medicina.



12. Intervenció de la doctora Elaine Sarkin Jaffe.
13. Un cop acabada la intervenció, el catedràtic padrí i la degana de la Facultat de Medicina esperen la doctora Elaine Sarkin Jaffe al peu de l'estrada i l'acompanyen al seu lloc.
14. Intervenció de la coral.
15. El rector en funcions procedeix al lliurament de títols de doctor per la Universitat de Barcelona 2006.
16. Lliurament de l'XIè Premi Claustre de Doctors de la UB.
17. Discurs del rector en funcions.
18. Cant de l'himne *Gaudeamus Igitur* per tots els assistents a l'acte.

*GAUDEAMUS IGITUR*

*Gaudeamus igitur,  
iuuenes dum sumus.  
Post iucundam iuventutem,  
Post molestam senectutem,  
nos habebit humus.*

*Vbi sunt qui ante nos  
in mundo fuere?  
Adeas ad inferos,  
transeas ad superos,  
hos si uis uidere.*

*Viuat Academia,  
uiuant professores.  
Viuat membrum quodlibet  
uiuant membra quaelibet  
semper sint in flore.*

18. El rector en funcions aixeca la sessió.



DISCURS DE PRESENTACIÓ  
DEL PROFESSOR  
ELIES CAMPO



Rector  
Dean of the Medical School  
Professors, Students, and Friends

It is a great honor and satisfaction to present Dr Elaine S Jaffe for this degree Honoris Causa of the University of Barcelona. The name of Dr Jaffe was already a reference point for scholars in the late 1970s and early 1980s when I started my training as a pathologist. I had the opportunity to meet her personally in 1990 during my sabbatical at the Laboratory of Pathology at the National Cancer Institute of the US National Institutes of Health in Bethesda, MD. There, a lasting scientific collaboration and personal friendship began which has had a profound impact on my personal career and on the development of our Department of Anatomic Pathology at the Hospital Clinic of this University. The professional contributions and achievements of our group would have not been the same without Dr Jaffe's support, collaboration, and friendship. Since my return to Barcelona, we have worked on many common projects that have led to important scientific contributions. Her hospitality has allowed me to visit her laboratory for short periods virtually every year since 1993. Other researchers from our department have spent periods ranging from months to years in her laboratory. The open and international atmosphere in her department is a continuous source of new relationships that have contributed to create a fruitful network of collaborations all around the world.

Dr Jaffe completed her medical education at Cornell University and the University of Pennsylvania, receiving her MD in 1969. She joined the resident program in Anatomic Pathology at the National Cancer Institute where she became a senior investigator in 1974, and she is currently Chief of the Hematopathology Section and Acting Director of the Laboratory of Pathology. Her outstanding scientific career has generated more than 500 publications, including a range of

seminal articles that remain a reference point in our field. It is no surprise that she is one of the most cited researchers in Clinical Medicine and among the 10 most highly cited researchers in the field of Oncology. She has received many awards, among them the Fred W Stewart Award from the Memorial-Sloan Kettering Cancer Center, the Mostofi Award from the United States and Canadian Academy of Pathology, and the Karl Lennert Medal of the European Association for Hematopathology. In 1988 she was in the first class of women to gain entry to the prestigious Cosmos Club in Washington, which brings together people who have made significant contributions in science, literature and the arts. Among its members was our Nobel Prize winner, Juan Ramón Jiménez.

The scientific achievements of Dr Jaffe have contributed to changing our view of the understanding of hematological neoplasms, her specific field of interest, but also to changing the global perspective that we now apply to the diagnosis of cancer. Over the years she has pioneered a multidisciplinary approach to the investigation of malignant lymphomas, integrating the knowledge of different disciplines ranging from morphology and immunology to genetics and molecular biology, and relating the information generated to the clinical problems of the patients. This integrated view is now being adopted for all types of human neoplasms, changing not only research in pathology but also the daily clinical practice of pathologists and oncologists. Dr Jaffe was one of the first pathologists to understand the relationship between malignant lymphomas and their normal cell counterparts and the regulatory networks of the immunological system. This perspective has allowed her to characterize many tumors and new entities and to obtain seminal insights into the genetic and molecular mechanisms involved in their development and progression. This new perception already characterized her initial studies, which demonstrated that different lymphomas were neoplastic counterparts of specific subsets of normal B-cells at different stages of differentiation and activation, such as the “nodular lymphoma”, or Burkitt’s lymphoma, related to normal follicular germinal center cells. Her interest in this immunological approach led her to participate in the initial developments of the immunohistochemical techniques which made dramatic breakthroughs in pathology in the mid 1980s. Indeed, she recognized specific immunophenotypic profiles in Hodgkin’s lymphoma and other non-Hodgkin’s lymphoid neoplasms that are now used as diagnostic criteria in clinical practice. She has identified

new types of lymphomas and clinico-pathological entities and refined the characteristics of many more, such as the intermediate differentiation lymphoma (now termed mantle cell lymphoma), angiocentric lymphomas, panniculitis-like T-cell lymphoma, large cell lymphoma evolving from Hodgkin lymphoma, T/NK cell lymphomas, and many others. Her studies on viral agents in lymphoid neoplasms have helped to understand the role of the Epstein-Barr virus in these tumors and to define the pathology spectrum of lymphoid neoplasms associated with the Human T-cell Leukemia/Lymphoma Virus. She has also participated in the studies that led to the recognition of major molecular genetic alterations in malignant lymphomas such as bcl-2 and bcl-1 rearrangements, and more recently in the development of an international consortium to explore the expression profile of malignant lymphomas using microarray technology based on the knowledge derived from the Human Genome Project.

Educational and teaching interests have been key areas in Dr Jaffe's career. Besides holding prestigious academic appointments, she has edited books, written book chapters, and been a member on the editorial board of leading journals in Pathology, Hematology, and Oncology. She has served on boards and advisory committees of educational organizations. She regularly lectures in educational symposiums and meetings around the world. Her talks are always clearly presented, accessible, well organized and instructive. She never tries to impress the audience; her talks are always intended to transmit knowledge and educational values in an efficient way. She is the director of a fellowship program in Hematopathology on which, with her help, an impressive number of pathologists have mastered this difficult area of Pathology – myself and some of my current collaborators and fellows among them. In addition, her department is a continuous reference center for scholars from all over the world. The active participation in academic science and successful clinical practice in the field of most of these fellows is a clear indication that Dr Jaffe conveys not only knowledge but also motivation and enthusiasm.

In addition to her distinguished scientific and educational career, Dr Jaffe has devoted great efforts to serving the scientific community on boards and committees. She has been President of the Society of Hematopathology and of the United States and Canadian Academy of Pathology, member of the advisory board of the American Society of

Hematology, and Chair of the Medical Sciences Section of the American Association for the Advancement of Sciences, among many other posts.

I would like to emphasize especially her instrumental role in developing the new World Health Organization (WHO) classification of hematopoietic and lymphoid tumors. Bringing together pathologists from all over the world and involving clinicians in an international Clinical Advisory Committee was an enormous joint effort. The classification has been adopted worldwide to provide a common language for pathologists and clinicians around the world. The significance of this achievement cannot be appreciated without bearing in mind the tremendous disagreement – and even personal confrontations – between the leaders in this field in the late 1970s and early 1980s. The confusion created in the area of lymphoma classifications at that time led to a total divorce between American and European pathologists and clinicians, which threatened the advancement of knowledge and the management of patients. As diagnosis and clinical studies in different parts of the world used different languages and criteria, the communication of results in the research community was particularly difficult. At that time Dr Jaffe was a fellow at the National Cancer Institute, and she tells the story of how she was a helpless witness of the fights between the big “Egos” of the time. Probably, this frustrating experience was in her mind when she, together with Prof Isaacson from London and Prof Stein from Berlin, created the International Lymphoma Study Group to bring together pathologists from North America, Europe and the Far-East, to promote cooperative efforts in the study of these neoplasms. Similarly, when she was approached a few years ago by the World Health Organization (WHO) to lead the development of a new classification of hematological malignancies, far from making the initiative a closed shop, she turned it into an international enterprise that has been a model for scientific discussion and creativity coordinating more than 100 pathologists and clinicians. Now, in the process of updating this classification, the WHO has again called upon Dr Jaffe to lead the project and to form a joint advisory committee for the Organization’s tumor classification.

It is difficult to summarize Dr Jaffe’s outstanding career in a few words. I can only say that she embodies the paradigm of a profound commitment to science combined with an extraordinarily open and generous personality. Both perspectives have been instrumental in the advancement of knowledge. Progress in science is based on the



generation of new information; but to convey this information successfully to one's peers, to younger generations and to society in general, one must be able to communicate and encourage people to share their views, discuss their differences, and overcome difficulties and misunderstandings. Scientists such as Dr Jaffe, who combine excellence in generating knowledge with a readiness to share their perspectives, are vital to fulfilling the ultimate goal of science: to improve the quality of human life around the world.

It is a great honor for our University to have Dr Jaffe among our Faculty. I thank the Faculty Board of the Medical School and the Rector and Council of our University most sincerely for having accepted the proposal of Dr Elaine Jaffe for this degree *Honoris Causa*.



Rector Magnífic,  
senyora degana de la Facultat de Medicina,  
professors, estudiants i amics,

Per a mi és un gran honor i un motiu de satisfacció presentar la Dra. Elaine Sarkin Jaffe per al doctorat honoris causa de la Universitat de Barcelona. El nom de la Dra. Jaffe ja era una referència acadèmica a finals de la dècada de 1970 i a principis de la dècada de 1980 quan vaig començar la meva formació com a patòleg. Vaig tenir l'oportunitat de conèixer-la personalment l'any 1990 durant el meu any sabàtic al Laboratori de Patologia de l'Institut Nacional de Càncer dels Instituts Nacionals de Salut dels EUA a Bethesda, MD. Allà va començar una llarga col·laboració científica i una amistat personal que han tingut un profund impacte en la meua carrera personal i en l'evolució del nostre Departament d'Anatomia Patològica, a l'Hospital Clínic d'aquesta Universitat. Les contribucions professionals i els assoliments del nostre grup no haurien estat els mateixos sense el suport, la col·laboració i l'amistat de la Dra. Jaffe. Després del meu retorn a Barcelona vam tenir projectes comuns constants que han desembocat en importants contribucions científiques. La seva hospitalitat m'ha permès visitar el seu laboratori durant breus períodes de temps pràcticament cada any des de 1993. Altres investigadors del nostre departament hi han passat des de mesos a anys. L'atmosfera oberta i internacional del seu departament és una font contínua de noves relacions que han contribuït a crear una fructífera xarxa de col·laboracions arreu del món.

La Dra. Jaffe va dur a terme la seva educació mèdica a la Universitat Cornell i a la Universitat de Pensilvània, i va rebre el seu títol l'any 1969. Va fer la seva especialització en Anatomia Patològica a l'Institut Nacional de Càncer del NIH a Bethesda, MD, on es va convertir en una investigadora sènior l'any 1974 i, actualment, és cap de la Secció d'Hematopatologia i directora interina del Laboratori de

Patologia. La seva excepcional carrera científica ha generat més de 500 publicacions, incloent-hi articles fonamentals que són una referència constant en el nostre camp. Per tant, no resulta difícil comprendre que sigui un dels investigadors més citats en medicina clínica i que se situï entre els deu investigadors més citats en el camp de l'oncologia. Ha estat guardonada amb molts premis, entre els quals el Premi Fred W. Stewart del Centre de Càncer Memorial-Sloan Kettering, el Premi Mostofi de l'Acadèmia de Patologia dels Estats Units i Canadà, i la Medalla Karl Lennert de l'Associació Europea d'Hematopatologia. Va ser una de les primeres dones que l'any 1988 va ser acceptada al prestigiós Cosmos Club de Washington que incorpora personalitats distingides que han fet contribucions significatives a la ciència, la literatura i les arts. Entre els seus membres hi havia el nostre Premi Nobel Juan Ramón Jiménez.

Els assoliments científics de la Dra. Jaffe han contribuït a canviar la nostra visió de les neoplàsies hematològiques, el seu camp específic d'interès, però també el seu treball ha influït de forma decisiva en la perspectiva que actualment seguim en el diagnòstic del càncer. Al llarg dels anys ha estat pionera en el treball multidisciplinari per investigar els limfomes malignes integrant coneixements de diferents disciplines, des de la morfologia i la immunologia fins a la genètica i la biologia molecular, i relacionant la informació generada amb els problemes clínics dels pacients. Actualment, la visió integrada està sent adoptada per a tots els tipus de neoplàsies humanes, cosa que no només està canviant la recerca en patologia, sinó també la pràctica clínica diària dels patòlegs i oncòlegs. Va ser una de les primeres patòlogues a entendre la relació dels limfomes malignes amb els homòlegs cel·lulars normals i les xarxes reguladores del sistema immunològic. Aquesta perspectiva li ha permès caracteritzar molts tumors i entitats noves, o obtenir coneixements fonamentals sobre els mecanismes genètics i moleculars implicats en el desenvolupament i la progressió d'aquests tumors. Aquesta nova percepció ja estava present en els seus treballs inicials en què demostrava que diferents limfomes eren homòlegs neoplàstics de subconjunts específics de cèl·lules B normals en diferents estadis de diferenciació i activació, com l'anomenat «limfoma nodular» o el limfoma de Burkitt relacionat amb les cèl·lules del centre germinal fol·licular normal. El seu interès per aquesta perspectiva immunològica la va portar a participar en els desenvolupaments inicials de les tècniques immunohistoquímiques que van implicar un espectacular avenç de la Patologia a la meitat de la dècada de 1980. Així, va reconèixer els perfils

immunofenotípics específics en el limfoma de Hodgkin i altres neoplàsies limfoides que actualment s'empren com a criteris de diagnòstic en la pràctica clínica. Ha identificat diferents tipus nous de limfomes i ha definit les característiques de molts d'altres, com el limfoma de diferenciació intermèdia ara anomenat limfoma de cèl·lules del mantell, limfoma angiocèntric, limfoma panniculític de cèl·lules T, limfoma de cèl·lules grans que evoluciona a partir del limfoma de Hodgkin, limfomes de cèl·lules T/NK, entre molts d'altres. Els estudis sobre agents vírics en neoplasmes limfoides han ajudat a comprendre el paper del virus d'Epstein-Barr en aquests tumors i a definir la gamma de patologies dels neoplasmes limfoides associats al virus de la leucèmia/limfoma humà de cèl·lules T. També ha participat en els estudis que han comportat la detecció d'importants alteracions genètiques moleculars en limfomes malignes, com els reordenaments bcl-2 i bcl-1 i, més recentment, en el desenvolupament d'un consorci internacional per explorar el perfil d'expressió dels limfomes malignes emprant tecnologia de microxip basada en els coneixements derivats del Projecte del genoma humà.

Els interessos educatius i docents són obvis en la carrera de la Dra. Jaffe. A més de rebre prestigiosos nomenaments acadèmics, ha editat llibres, escrit capítols de llibres i ha estat membre del consell editorial de publicacions capdavanteres en patologia, hematologia i oncologia. Ha format part de consells i comitès assessors d'organitzacions educatives. Periòdicament dóna conferències en simposis educatius i reunions arreu del món. Les seves xerrades són sempre planeres, comprensibles, ben organitzades i instructives. Mai no intenta impressionar l'audiència. Ben al contrari, les seves xerrades sempre van destinades a transmetre coneixements i valors educatius de manera eficient. És la directora d'un programa d'investigació en hematopatologia, on un nombre remarcable de patòlegs han arribat a dominar amb la seva ajuda l'aproximació rigorosa a aquesta difícil àrea de la patologia, entre ells jo mateix i algun dels meus actuals col·laboradors i companys. A més, el seu departament és un centre de referència contínua per a estudiants de tot el món. La participació activa en la ciència acadèmica i la pràctica clínica reeixida de la majoria d'aquests companys és un indicador que constata que la Dra. Jaffe no només transmet coneixements, sinó també motivació i entusiasme.

A part de la seva remarcable carrera científica i educativa, la Dra. Jaffe ha dedicat un gran esforç a servir la comunitat científica en consells i comitès. Ha estat presidenta de la Societat d'Hematopatologia

i de l'Acadèmia de Patologia dels Estats Units i Canadà, membre del consell consultiu de la Societat Americana d'Hematologia i presidenta de la Secció de Ciències Mèdiques de l'Associació Americana per al Foment de les Ciències, entre molts altres càrrecs.

Tanmateix, vull emfasitzar el seu paper fonamental en el desenvolupament de la nova classificació de tumors hematopoètics i limfoides de l'Organització Mundial de la Salut (OMS). Fou un gran esforç reunir patòlegs de tot el món i implicar els metges mitjançant un Comitè Consultiu Clínic internacional. Com a conseqüència d'aquest esforç de consens, la classificació s'ha adoptat a escala mundial com una eina comuna que ha ajudat a emprar el mateix llenguatge entre els patòlegs i els metges arreu del món. El valor d'aquest assoliment difícilment es pot apreciar sense conèixer l'abismal desacord, i fins i tot enfrontaments personals, entre els líders en aquest camp a finals de la dècada de 1970 i a principi de la dècada de 1980. La confusió creada al voltant de les classificacions dels limfomes va acabar aleshores en un divorci absolut entre els patòlegs i metges americans i europeus que va arribar a comprometre el progrés del coneixement i l'atenció dels pacients. Els estudis diagnòstics i clínics es duïen a terme emprant llenguatges i criteris diferents en diferents parts del món. La comunicació dels resultats entre els investigadors era difícil. En aquella època la Dra. Jaffe era una patòloga en formació de l'Institut Nacional de Càncer, i explica com va presenciar amb impotència les lluites dels grans egos d'aquell temps. Probablement, aquesta experiència frustrant estava present a la seva ment quan, juntament amb el professor P. Isaacson de Londres i el professor H. Stein de Berlín, va crear el Grup Internacional d'Estudi dels Limfomes, que agrupava patòlegs d'Amèrica del Nord, Europa i l'Extrem Orient per promoure els esforços de cooperació en l'estudi d'aquests neoplasmes. De manera similar, quan fa alguns anys l'Organització Mundial de la Salut (OMS) s'hi va adreçar perquè encapçalés el desenvolupament d'una nova classificació sobre tumors malignes hematològics, en comptes de mantenir la iniciativa en un cercle personal tancat, va convertir la invitació en una iniciativa internacional que ha estat un model de discussió científica i creativitat amb la coordinació de més de cent patòlegs, hematòlegs i oncòlegs. Actualment, en el procés d'actualitzar aquesta classificació, l'OMS ha cridat de nou la Dra. Jaffe per encapçalar el projecte i formar un comitè consultiu per a la classificació de tumors proposada per l'OMS.

Resulta difícil resumir l'excel·lent carrera de la Dra. Jaffe en poques paraules. Només puc dir que encarna el paradigma d'un profund compromís amb la ciència, combinat amb una personalitat extraordinàriament oberta i generosa. Ambdues perspectives són fonamentals per al foment del coneixement. El progrés en la ciència es basa en la generació d'informació i dades noves, però transmetre amb èxit aquesta informació als teus iguals, a les generacions més joves i a la societat en general requereix l'habilitat de comunicar i agrupar la gent per compartir diferents visions i superar les dificultats i els malentesos. Els científics com la Dra. Jaffe que combinen l'excel·lència a l'hora de generar coneixements i la generositat de compartir les seves perspectives són fonamentals per aconseguir la finalitat última de la ciència: millorar la qualitat de vida dels éssers humans arreu del món.

És un gran honor per a la nostra Universitat tenir-la a la nostra Facultat i agraeixo profundament a la Facultat de Medicina i a la nostra Universitat que hagin acceptat la proposta d'atorgar a la Dra. Elaine Sarkin Jaffe el doctorat honoris causa.





DISCURS DE LA PROFESSORA  
ELAINE SARKIN JAFFE



Rector  
Dean of the Medical School  
Professors, Students, and Friends

It is a great honor to be here in this historic hall to receive the *Honoris causae*, from the University of Barcelona. This is an institution that has been close to my heart and my professional career for nearly 20 years. I would like to thank Professor Marius Rubiralta, Rector of the University and Professor Teresa Estrach, Dean of the Medical School, and most especially my dear colleague, friend and collaborator, Professor Elias Campo, who nominated me for this great honor.

I would like also to congratulate the new Doctors of the University of Barcelona who today are receiving their Degrees. It is a great satisfaction for me to be the Academic Sponsor of this new generation of professionals in all fields of Science. They deserve our high praise for their devotion to research. We value their past achievements, and look forward to their future contributions to knowledge in their respective fields of interest. In a way I envy them, because they are coming of age professionally in a very exciting and logarithmically expanding time in science.

I first met Elias Campo in 1990 when he took a sabbatical at the National Cancer Institute at the National Institutes of Health. His goal was to develop expertise in molecular biology, which was then becoming an ever more important tool in medical research. His research mentor for his fellowship was Dr. Mark Sobel, who was studying molecular alterations in solid tumors. But Dr. Campo already at that time had an interest in hematopathology and the study of lymphomas, and thus he sought out our group, expecting that he might also hone his diagnostic skills at the same time. Then, as now, we had regular sign out sessions at the microscope at which we would review diagnostic cases submitted for consultation. Residents, fellows, and often visiting pathologists were participants in these

sessions, and thus we were glad to reserve a place for Dr. Campo at our multi-headed microscope.

Early on I expect I was helpful in instructing Dr. Campo in some of the finer points of lymph node diagnosis, but our sessions quickly matured from the teacher instructing the pupil, to colleagues on an equal footing, exchanging observations, challenging each other to think and question. Our sessions at the microscope, both at that time, and in Professor Campo's frequent subsequent mini summer sabbaticals, led to a number of collaborative projects. One of the first was a study of a newly recognized and not well understood type of lymphoma, nodal marginal zone B-cell lymphoma. Our paper was the first to dissect out in detail the pathological features of this tumor, and clarify its diversity. There were many more collaborations to follow, some in which Dr. Campo was the senior corresponding author, providing the major scientific vision, and others in which the NCI team provided the lead. Our groups have published more than 30 peer-reviewed manuscripts together since 1994, by any measure a remarkably successful alliance.

The success of our collaborations is due in no small degree to Professor Campo. He is an extraordinarily talented pathologist and scientist. Most hematopathologists emphasize either diagnostic and clinical work, or more basic research, but there is *no one person in this world* who can match Elias Campo for excellence in both fields. He is an exceptionally gifted diagnostic hematopathologist, but is also at the forefront of basic molecular research in the field. He has exceptional judgment and insight, and at the end of a scientific meeting or debate, he can capture in just a few simple words the essence of the conclusions, or matters still to be resolved. When discussing controversial issues, he presents his views in such a calm and logical fashion that no one can fail to be persuaded. His soft spoken manner belies the burning intellect beneath. I am sure these attributes are well known to his colleagues at the university.

My destiny to pursue a career in pathology was determined very early in my medical career. As a medical student, I found that the microscope opened up a whole new world. By examining cells and tissues, in health, but especially in disease, we can see with our own eyes disruptions in normal physiology and function. Certainly we can later pursue these at the biochemical or molecular level, but it is careful morphological analysis of the diseased tissues that often

provides the first insight into the problem. Careful examination of a microscopic section can tell a whole story, revealing the patients signs, symptoms, and expected clinical course. In some ways it is like reading tea leaves, only more much reliable as a predictive tool. The pathologist is somewhat like a detective, deciphering the morphological clues to arrive at the correct solution, and still today, discovering and uncovering a difficult diagnosis provides me with great satisfaction.

However, as a diagnostic pathologist, my own goal has always been, not just to arrive at the correct diagnosis so that the patient can receive proper treatment, but to discern from the microscopic changes in the tissue something about the pathophysiology and pathogenesis of the disease process. Ideas for research projects often come from the observations that we make at the microscope. In medicine today it is popular to talk about «Bench to Bedside Research», in which advances at the laboratory bench can be translated into improved treatments. However, I would characterize my research endeavors as «*Bedside to Bench.*» Through astute clinical observations, we gain insight into the basic nature of disease, and these observations can point the way towards laboratory studies to further resolve pathogenesis. The microscope can serve as a tool, not only for diagnosis, but also for disease discovery.

A principal focus of my own work has been relating lymphomas to the normal immune system. I was fortunate to begin my career in pathology at a time when the understanding of the normal immune system was undergoing explosive growth. Lymphomas had traditionally been classified according to the appearance of the tumor cells under the microscope. Pathologists did not have any tools with which to recognize either normal or neoplastic hematopoietic and lymphoid cells, or to assign them to the appropriate lineage. As a fellow in hematopathology in 1972 I began a collaboration with Drs. Ira Green and Michael Frank, immunologists at the NIH, and used what we would now see as primitive tools to distinguish T-cells, B-cells, and histiocytes. One of my first major papers dealt with follicular lymphoma. For some years it had been controversial whether so-called «nodular lymphomas» were related to the lymph follicle, an essential structure in B-cell function within all lymphoid tissues. Some investigators had suggested that the nodular growth pattern manifested by these lymphomas was accidental, and there was no firm evidence linking these lymphomas to normal follicles. Others, using

morphological and ultrastructural approaches, proposed that lymphomas with a nodular growth pattern were indeed linked to the normal follicles of lymph nodes. In a paper published in the *New England J of Medicine* in 1974 that later became a Citation Classic, we showed that the cells of «nodular lymphomas» had the same receptor profile as normal follicle center cells, essentially ending the argument regarding the cellular derivation of these tumors. «Nodular lymphoma» soon came to be known as follicular lymphoma, and is one of the more common subtypes of lymphoma in adults, accounting for up to 40% of all cases in some venues.

My work has continued in a similar vein, using immunological approaches to relate lymphomas to the normal immune system. Not only does this approach help us to define diseases in a rational and objective manner, but these studies can provide insight into the clinical features of the lymphomas, and their pathogenesis. In many instances lymphomas represent caricatures of the normal cells of the immune system. The neoplastic cells recapitulate the phenotypic and functional properties of normal immune cells, and the clinical features we encounter at the bedside reflect the function of the tumor cells *in vivo*. These studies can explain why some patients, but not others, have depressed levels of immunoglobulins and are prone to infection, as an example. Additionally, the clinical patterns of tumor spread are not random, but reflect the homing patterns of normal and neoplastic lymphoid cells. Even at the microscopic level, at the earliest stages of involvement, the tumor cells occupy the normal compartment of their precursors. By this approach we can gain insight \_not only into the lymphoma cells\_ but also their normal counterparts, as the neoplastic cells represent a clonal expansion of cells often frozen at a particular stage of differentiation and function.

To return to follicular lymphoma, in the late 1980's the principal molecular alteration of follicular lymphoma had been discovered. We knew that more than 90% of cases carried a translocation between the immunoglobulin heavy chain gene (IgH) and the BCL2 gene. BCL2 blocks cell death, preventing programmed cell death, also known as apoptosis. This translocation immortalizes B-cells leading to the accumulation and dissemination of abnormal B-cells throughout the body. In 1990 David Mason, working in Oxford, made a monoclonal antibody to the Bcl-2 protein that could be used in routine biopsy specimens, and it was becoming clear that this antibody was very useful in making a diagnosis of follicular lymphoma. I had recently

received the antibody from Prof Mason, and we were beginning to explore its routine diagnostic utility.

One day, in 1992 I received a lymph node from a 25 year old young woman. She was otherwise healthy, and had no other enlarged lymph nodes. To my eye, her lymph node also looked reactive – showing what we term hyperplasia. However, when we stained this node with our newly acquired Bcl-2 monoclonal antibody, to my great surprise, while most of the lymph node was entirely normal, two or three follicles contained B-cells over expressing Bcl-2 protein. We then went on to do genetic studies and indeed confirmed that this lymph node contained cells carrying the BCL2/JH translocation characteristic of follicular lymphoma. We faced a dilemma – should we label this young patient as having follicular lymphoma, or not. Given our limited experience with the Bcl-2 antibody in diagnostic work, we decided to be cautious. We documented the findings but recommended that no further action be taken, if there was no other evidence of disease. I am pleased to report that that our patient never did develop follicular lymphoma, and she was well at last follow-up in 2006. Since that first surprising case, we have seen more than 50 similar lymph node biopsies, with what we call «follicular lymphoma *in situ*». Approximately 50% of these patients thus far have failed to progress to clinical lymphoma, and the process remains an isolated morphological and molecular abnormality, at least within the time of follow-up.

Thus, it appears the BCL2/JH translocation is necessary but not sufficient by itself for tumorigenesis. Other secondary genetic hits are required for the development of a clinically significant follicular lymphoma. This multistep model of tumor development has many parallels in other organ systems, and has been studied most extensively in the generation of colon cancer. Vogelstein and others have traced the multiple steps that occur from the first occurrence of a polypoid adenoma in the colon (a benign but clonal growth) to invasive color cancer capable of metastatic spread.

*In situ* follicular lymphoma in many respects has the features of a benign tumor, like a polypoid adenoma. Additionally, as in other benign neoplasms, the B-cells of *in situ* follicular lymphoma continue to function in many respects just like normal B-cells. They can circulate through the normal lymphatic system, and home to germinal centers, where they take up residence. An important difference between the polypoid adenoma of the colon, and *in situ* follicular

lymphoma, is that lymphocytes have as part of their normal function the capability to migrate and circulate throughout the lymphatic system. Thus, we will probably never see *in situ* follicular lymphoma at a stage at which the «benign tumor» can be excised, as one would treat a polypoid adenoma of the colon. In 1983 I published an editorial in the Journal of the National Cancer Institute, postulating that follicular lymphoma was a «benign tumor» of the lymphoid system. I believe that many of those early concepts still hold true today, and are most perfectly expressed by *in situ* follicular lymphoma.

Today, much more is known about these earliest events in lymphomagenesis. The group of Roulland and Nadel in Marseilles has shown that up to 70% of normal healthy adults can carry cells with this translocation in the peripheral blood. They also have shown that these B-cells have encountered antigen in the germinal center, and are «memory B-cells.» Finally, by studying these novel cases of follicular lymphoma *in situ*, we are learning more about circulation and homing of normal and malignant B-cells, and gaining insight into normal B-cell physiology. One of the great attributes of pathology as a discipline is that disease is a model that provides insight into the functioning of the normal human organism. If we understand the abnormal or diseased tissues, we will better understand normal human physiology.

Another major area of interest of mine diverges from the above model, in which in the neoplastic cells are perfect caricatures of their predecessors. Rather I have been interested in studying tumors that alter their microscopic appearance, phenotypic properties, and even function during the lifespan of the tumor and the patient's clinical course. Traditionally, classical Hodgkin's lymphoma and so-called non-Hodgkin's lymphomas have been regarded as totally distinct diseases, requiring different treatments, and with different patterns of spread. For many years the origin of the Reed-Sternberg cell, the malignant cell of Hodgkin's disease had been a mystery. A variety of cell types had been proposed including histiocytes, dendritic cells, granulocytes, lymphocytes, and even chimeric cells resulting from the fusion of maternal and fetal cells.

In a series of papers beginning in the early 1990's we reported instances in which both classical Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma were diagnosed in the same patient, and



sometimes even in the same tissue mass. Notably, nearly all of the non-Hodgkin's lymphomas were of B-cell origin, and this observation provided an important clue regarding the nature of the Reed-Sternberg cell. It was subsequently proven that the neoplastic cell of classical Hodgkin's lymphoma is an altered B lymphocyte, but a cell in which the B-cell program has been repressed or shut down, so that the cell no longer exhibits the normal «markers» or phenotype of a B lymphocyte. Moreover, we and others showed that so-called composite or metachronous lymphomas were not two separate malignancies, but were clonally related, all derived from a common B-cell.

One particular association struck our attention, and this was the association of mediastinal large B-cell lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma of the nodular sclerosis subtype. Both lymphoma subtypes shared some clinical similarities, presenting as a mediastinal mass in young women. However, clinical oncologists used very different treatment regimens for the two lymphoma subtypes, based largely on empirical historical data. While in most cases the lymphomas were very different in appearance under the microscope, we encountered a number of cases in which overlapping features were seen. These cases were problematic for the pathologist because it was difficult to arrive at a diagnosis. How should the patient be treated -- as mediastinal large B-cell lymphoma or as Hodgkin's lymphoma?

However, the diagnostic difficulties that we and others faced had greater meaning, as they pointed towards and suggested a closer biological relationship. The observed «grey zone lymphomas» suggested a true transition between these two supposedly distinct entities. Subsequently other studies using the relatively new technique of gene expression profiling led to the discovery that these two lymphoma subtypes manifested similar profiles and disruption of common signaling pathways. Thus, we proposed that these grey zone lymphomas represented a missing link between the two lymphoma types, and they provided evidence for the transition from one lymphoma subtype to another. Thus, astute microscopic study provided insight into the function and origin of the neoplastic cells, and their likely common progenitors.

In this as in other settings, the microscope was a tool for disease discovery. Before we can begin to study the molecular pathogenesis of

lymphomas, we must first define the diseases as precisely as possible. Insight into the molecular pathogenesis of lymphomas has in most instances followed on the heels of an accurate description of the disease by pathologists. Not surprisingly, laboratory studies to dissect out altered signaling pathways or identify deregulated or mutated genes are facilitated if one is examining cases of a homogeneous disease entity. However, the process is iterative, and once the underlying molecular cause is known, we gain access to new diagnostic tools that help better define the borderlines of the disease. This partnership between the pathologist and the molecular biologist ultimately results in better clinical outcomes, as we strive towards molecularly targeted therapies.

In more recent work we have discovered evidence for unexpected and very remarkable plasticity of hematolymphoid cells. The traditional view of cellular differentiation is that it is a one-way street, and that once cells differentiate from the stem cell stage to a mature T-cell, B-cell or histiocyte, this process is irreversible. However, beginning in the early 1990's we encountered a series of patients with follicular lymphoma who subsequently developed tumors that appeared to be derived from a totally distinct lineage – histiocytic sarcomas. These two cell lines diverge very early in hematopoietic differentiation, and thus the most likely explanation was that the tumors were unrelated, and their association only coincidental. Perhaps the therapy the patients had received might have prompted the development of new tumors. Chemotherapy and radiation can promote the development of new malignancies in some settings.

However, over the years, as we encountered additional cases, we began to suspect alternative hypotheses. Ultimately, we were able to show that the histiocytic sarcomas were clonally related to the follicular lymphomas, and carried clonally identical rearrangements of the immunoglobulin genes. This was a totally unexpected finding, since histiocytes do not normally rearrange their immunoglobulin genes – these genes should not be functional in histiocytes. We further showed that the histiocytic sarcomas had the same translocation as the follicular lymphomas, the BCL2/JH translocation normally associated with this disease. Finally, we were able to gain some insight into the mechanism of this apparent transdifferentiation *in vivo*, and found that transcription factors normally expressed in B-cells were turned off, whereas transcription factors normally expressed in histiocytes were turned on. Thus, these B-cells had figured out a way to turn themselves into histiocytes. This was a novel

and totally unexpected finding. While immature hematopoietic malignancies can differentiate into multiple lineages, the dogma was that mature cells could not revert to a stem cell stage. Notably, over the past few years scientists working in mouse model systems and later in human cells *in vitro*, have shown that mature cells can be forcibly reprogrammed to a stem cell stage in the laboratory. However, transdifferentiation of mature cells, i.e., conversion to a different cell lineage had never been observed in the human, and had never before been observed to occur spontaneously.

These observations have important implications beyond the field of hematopathology. Stem cells have great potential for use in the treatment of congenital and acquired diseases. Recent studies have begun to shed light on the pluripotential nature of cells from many organ systems. There is potential to generate stem cells *in vitro*, and to be able to manipulate these cells for diverse therapeutic purposes. Thus, again, this research takes us from the Bed to the Bench and back again.

Perhaps another take home message of this story is that in science, as in most endeavors, one must have patience. This story took nearly 20 years to evolve, from the time I saw the first case. In this instance, the scientific tools had to catch up with the clinical and pathological observations, in order for us to be able to understand fully what was happening in these tumors. I also am pleased to report that Drs. Antonio Martinez and Mireia Camos, of Professor Campo's department, were collaborators in this study. Thus, the longstanding and profitable collaborations between our departments continue, and embrace the next generation of pathologists from Bethesda and Barcelona.

As physicians and scientists we are dedicated to our discipline and naturally strive for academic success and recognition from our peers. But as good scientific citizens, we must equally value mentorship and collaboration. Some of my most prized achievements have been the awards I received for outstanding mentorship from the American Society of Investigative Pathology, the National Cancer Institute, and the Fellows Committee of the National Institutes of Health. Nurturing the career of a young physician or scientist brings great rewards. In some small way I hope I have contributed to the very significant achievements of Professor Campo and his faculty. Additionally, competition may be an effective incentive and it is indeed integral to

the human condition. However, often we can achieve more through effective collaboration, partnering and not competing with our colleagues. Certainly the collaborations between the National Cancer Institute in Bethesda and the University of Barcelona are excellent examples of this paradigm.

I would like to close with the words of the physicist, Edward Teller, that continue to prove true, even during the explosive growth in science today.

«It is often claimed that knowledge multiplies so rapidly that nobody can follow it. I believe this is incorrect. At least in science it is not true. The main purpose of science is simplicity and as we understand more things, everything is becoming simpler.»

Edward Teller

*Conversations on the Dark Secrets of Physics*, 1991

Rector Magnífic,  
senyora degana de la Facultat de Medicina,  
professors, estudiants i amics,

És un gran honor ser aquí en aquesta sala històrica per rebre el doctorat honoris causa de mans de la Universitat de Barcelona. Es tracta d'una institució que ha estat molt propera al meu cor i a la meua carrera professional durant pràcticament vint anys. Voldria donar les gràcies al professor Màrius Rubiralta, rector de la Universitat, i a la professora Teresa Estrach, degana de la Facultat de Medicina, i molt especialment al meu estimat col·lega, amic i col·laborador, el professor Elías Campo, que m'ha proposat per a aquest gran honor.

També m'agradaria felicitar els nous doctors de la Universitat de Barcelona que avui reben els seus títols. Per a mi és una gran satisfacció ser la padrina acadèmica d'aquesta nova generació de professionals en tots els camps de la ciència. Es mereixen el nostre elogi més gran per la seva devoció envers la investigació. Valorem els seus assoliments passats i esperem ansiosos les seves contribucions futures al coneixement en els seus respectius camps d'interès. En certa manera els envejo perquè professionalment arriben a la majoria d'edat en una era molt estimulante i d'expansió logarítmica de la ciència.

Vaig conèixer l'Elías Campo l'any 1990 quan ell gaudia d'un any sabàtic a l'Institut Nacional de Càncer de Bethesda als Instituts Nacionals de Salut. El seu objectiu era adquirir perícia en biologia molecular, que aleshores s'estava convertint en una eina cada vegada més important en la recerca mèdica. El seu mentor per a la beca d'investigació era el Dr. Mark Sobel, que estudiava alteracions moleculars en tumors sòlids. Però aleshores el Dr. Campo ja tenia interès per l'hematopatologia i l'estudi dels limfomes i fou així com va cercar el nostre grup, amb l'expectativa que al mateix temps potser també podria afinar els seus coneixements diagnòstics. Aleshores, com ara, teníem sessions regulars davant del microscopi en què revisàvem casos diagnòstics enviats com a consulta. Els metges interns, els com-

pany i els patòlegs de visita sovint participaven en aquestes sessions i, per tant, vam estar encantats de reservar un lloc al Dr. Campo al nostre microscopi compartit.

Al principi crec que vaig ser útil en instruir el Dr. Campo sobre alguns dels punts més subtils del diagnòstic de ganglis limfàtics, però les nostres sessions ràpidament van evolucionar i del professor que ensenya a l'alumne, vam passar a ser col·legues en peu d'igualtat, intercanviant observacions, desafiant-se mútuament per pensar i plantejar-se preguntes. Les nostres sessions davant del microscopi, d'ambdós en aquells dies, i durant els freqüents mini períodes sabàtics a l'estiu, van comportar una sèrie de projectes de col·laboració. Un dels primers fou un estudi d'un tipus recentment reconegut i no ben comprès de limfoma: el limfoma de cèl·lules B de la zona marginal nodal. El nostre article fou el primer a analitzar detalladament les característiques patològiques d'aquest tumor, i a esclarir-ne la diversitat. Hi van haver moltes altres col·laboracions, en algunes el Dr. Campo era l'autor principal que proporcionava la visió científica fonamental, i en d'altres l'equip de l'NCI assumia la direcció. Els nostres grups han publicat conjuntament més de trenta articles en revistes indexades des de 1994, la qual cosa sens dubte es pot considerar una aliança considerablement reeixida.

L'èxit de les nostres col·laboracions es deu en gran mesura al professor Campo, que és un patòleg i científic d'un talent extraordinari. La majoria d'hematopatòlegs posen l'èmfasi en el diagnòstic i el treball clínic o en recerca més bàsica, però *no hi ha cap persona al món* que pugui igualar l'excel·lència de l'Elías Campo en tots dos àmbits. És un hematopatòleg de diagnòstic amb un talent excepcional, però també està al capdavant de la recerca molecular bàsica en aquest camp. Té un criteri i una capacitat de comprensió excepcionals, i al final d'una reunió o discussió científica, pot resumir en tan sols unes poques paraules l'essència de les conclusions o els assumptes pendents de resolució. Quan es discuteixen temes controvertits, planteja els seus punts de vista amb una calma i un estil lògic que convenç tothom. La seva manera de parlar suau oculta el rerefons intel·lectual ardent. Estic segura que els seus col·legues de la Universitat coneixen bé aquests atributs.

El meu destí de dedicar-me a la patologia es va determinar molt aviat a la meva carrera mèdica. Com a estudiant de Medicina, mirar pel microscopi em va obrir tot un món nou. Mitjançant l'examen de

cèl·lules i teixits sans, però especialment en cas de malaltia, podem veure amb els nostres propis ulls trastorns en la fisiologia i el funcionament habituals. Certament, més endavant els podem cercar a escala bioquímica o molecular, però sovint és l'anàlisi morfològica exhaustiva dels teixits afectats allò que proporciona la primera perspectiva del problema. L'examen meticulós d'una secció microscòpica ens pot explicar una història sencera i revelar-nos els indicis, símptomes i l'evolució clínica esperada del pacient. En certa manera és com llegir les fulles del te, amb l'única diferència que és bastant més fiable com a eina predictiva. D'alguna manera el patòleg és com un detectiu, que desxifra les pistes morfològiques per arribar a la solució correcta, i encara avui en dia, descobrir i revelar un diagnòstic difícil em representa una gran satisfacció personal.

Tanmateix, com a patòloga de diagnòstic, el meu objectiu ha estat sempre, no només arribar al diagnòstic correcte de manera que el pacient pugui rebre el tractament adequat, sinó també, a partir dels canvis microscòpics del teixit, discernir quelcom sobre la patofisiologia i la patogènesi del procés de la malaltia. Les idees per a projectes d'investigació sovint provenen d'observacions que fem al microscopi. Avui en dia, en medicina és popular parlar de «Bench to Bedside Research», on els avenços a la taula de treball del laboratori es poden traduir en millores del tractament. Tanmateix, jo caracteritzaria els meus esforços de recerca com a «Bedside to Bench». Mitjançant enginyoses observacions clíniques, obtenim una visió de la naturalesa bàsica de la malaltia, i aquestes observacions poden marcar el camí cap a estudis de laboratori per resoldre els mecanismes que les originen. El microscopi pot servir com a eina, no només per al diagnòstic, sinó també per al descobriment de malalties.

Un punt principal de la meva feina ha estat relacionar els limfomes amb el sistema immunitari normal. Vaig tenir la sort de començar la meva carrera en patologia en una època en què els coneixements sobre el sistema immunitari normal experimentaven un creixement explosiu. Tradicionalment, els limfomes s'havien classificat d'acord amb l'aspecte de les cèl·lules tumorals al microscopi. Els patòlegs no tenien eines amb les quals poder reconèixer cèl·lules normals o cèl·lules hematopoètiques neoplàstiques i limfoides, o assignar-les al llinatge apropiat. Com a membre de l'equip d'Hematopatologia, l'any 1972 vaig iniciar la col·laboració amb els doctors Ira Green i Michael Frank, immunòlegs de l'NIH, i vaig emprar allò que ara considerariem eines primitives per distingir

cèl·lules T, cèl·lules B i histiòcits. Un dels meus primers articles principals va tractar de nou sobre el limfoma fol·licular. Durant alguns anys hi havia hagut controvèrsia sobre si els anomenats «limfomes nodulars» estaven relacionats amb el fol·licle limfoide, una estructura essencial en el funcionament de les cèl·lules B a tots els teixits limfoides. Alguns investigadors havien suggerit que el patró de creixement nodular manifestat per aquests limfomes era accidental, i que no hi havia cap evidència sòlida que vinculés aquests limfomes amb els fol·licles normals. Altres investigadors, emprant enfocaments morfològics i ultraestructurals, proposaven que els limfomes amb un patró de creixement nodular sí que estaven vinculats amb els fol·licles normals dels ganglis limfàtics. En un article publicat a *New England Journal of Medicine* l'any 1974, que més endavant es va convertir en un clàssic de les citacions, vam demostrar que les cèl·lules dels «limfomes nodulars» tenien el mateix perfil receptor que les cèl·lules centrals dels fol·licles normals, i d'aquesta manera vam finalitzar l'argument relatiu a la derivació cel·lular d'aquests tumors. El «limfoma nodular» aviat va passar a ser conegut com a limfoma fol·licular, i és un dels subtipus més coneguts de limfoma en persones adultes: representa fins al 40 % de tots els casos, en alguns llocs.

La meua feina ha continuat en una línia similar, emprant els enfocaments immunològics per relacionar els limfomes amb el sistema immunitari normal. Aquest enfocament no només ens ajuda a definir malalties de manera racional i objectiva, sinó que aquests estudis poden aportar llum sobre les característiques clíniques dels limfomes i la seva patogènesi. En molts sentits els limfomes representen caricatures de les cèl·lules normals del sistema immunitari. Les cèl·lules neoplàstiques recapitulen les propietats fenotípiques i funcionals de cèl·lules immunitàries normals, i les característiques clíniques que trobem en els pacients reflecteixen el funcionament de les cèl·lules tumorals *in vivo*. Aquests estudis poden explicar per què alguns pacients, però no d'altres, presenten nivells inferiors d'immunoglobulines i són propensos a la infecció, per exemple. Addicionalment, els patrons clínics de la propagació dels tumors no són aleatoris, sinó que reflecteixen els patrons localitzats de cèl·lules limfoides normals i neoplàstiques. Fins i tot a escala microscòpica, en els primers estadis de desenvolupament, les cèl·lules tumorals ocupen el compartiment normal de les seves precursoras. Amb aquest enfocament podem aportar llum, no només sobre les cèl·lules limfoides, sinó també sobre les seves homòlogues normals, ja que les cèl·lules neoplàstiques



representen una expansió clonal de cèl·lules sovint congelades en un estadi particular de diferenciació i funcionament.

Per tornar al limfoma fol·licular, a finals de la dècada de 1980, s'havia descobert la principal alteració molecular del limfoma fol·licular. Sabíem que més del 90 % dels casos comportaven una translocació entre el gen de la cadena pesant de la immunoglobulina (IgH) i el gen BCL2. El BCL2 bloqueja la mort cel·lular i evita la mort cel·lular programada, també coneguda com a apoptosi. Aquesta translocació immortalitza les cèl·lules B i provoca l'acumulació i disseminació de cèl·lules B anòmales per tot el cos. L'any 1990, David Mason, que treballava a Oxford, va fer un anticòs monoclonal de la proteïna Bcl-2 que es podia utilitzar en mostres biopsiades de manera rutinària, i cada vegada era més evident que aquest anticòs era molt útil per fer un diagnòstic del limfoma fol·licular. Feia poc que havia rebut l'anticòs del professor Mason i estàvem començant a explorar-ne la utilitat diagnòstica rutinària.

Un dia, l'any 1992, vaig rebre un gangli limfàtic d'una dona jove de 25 anys. Per la resta estava sana i no tenia cap altre gangli limfàtic augmentat de mida. Al meu parer, el seu gangli limfàtic també semblava reactiu i mostrava allò que anomenem hiperplàsia. Tanmateix, quan vam tenyir aquest gangli amb l'anticòs monoclonal Bcl-2 recentment adquirit, per a gran sorpresa meva, mentre la major part del gangli limfàtic era totalment normal, dos o tres fol·licles contenien cèl·lules B que expressaven proteïna Bcl-2. A continuació, vam dur a terme estudis genètics i realment vam confirmar que aquell gangli limfàtic contenia cèl·lules que presentaven la característica de translocació BCL2/JH del limfoma fol·licular. Ens enfrontàvem a un dilema: havíem de considerar que aquesta jove pacient tenia limfoma fol·licular o no? Tenint en compte la nostra experiència limitada amb l'anticòs Bcl-2 en els treballs de diagnòstic, vam decidir ser cautelosos. Vam documentar les conclusions, però vam recomanar no emprendre cap més acció si no hi havia més proves de la malaltia. Estic satisfeta de poder afirmar que la nostra pacient mai no va desenvolupar limfoma fol·licular i que estava sana a la darrera revisió de 2006. Des d'aquell primer cas sorprenent, hem vist més de 50 biòpsies similars del gangli limfàtic amb allò que anomenem «limfoma fol·licular *in situ*». Aproximadament un 50 % d'aquests pacients fins ara no han evolucionat en limfoma clínic, i el procés continua sent una anomalia morfològica i molecular, com a mínim dins del període de seguiment.

Per tant, sembla que la translocació BCL2/JH és necessària però no suficient per si mateixa per a la tumorigènesi. Fan falta altres marques genètiques secundàries per al desenvolupament d'un limfoma fol·licular clínicament significatiu. Aquest model multietapa de desenvolupament tumoral té molts paral·lelismes en altres sistemes d'òrgans, i s'ha estudiat molt exhaustivament en la generació del càncer de còlon. Vogelstein i altres han traçat les múltiples etapes que se succeeixen des de la primera ocurrència d'un adenoma polipoide al còlon (un creixement benigne però clonal) fins al càncer de còlon invasiu capaç d'expansió metastàtica.

El limfoma fol·licular *in situ* en molts aspectes té les característiques d'un tumor benigne, com un adenoma polipoide. Addicionalment, com en d'altres neoplasmes benignes, les cèl·lules B del limfoma fol·licular *in situ* continuen funcionant en molts aspectes simplement com cèl·lules B normals. Poden circular pel sistema limfàtic normal, i són la llar de centres germinals on estableixen la residència. Una diferència important entre l'adenoma polipoide del còlon i el limfoma fol·licular *in situ* és que els limfòcits, com a part del seu funcionament normal, tenen la capacitat de migrar i circular pel sistema limfàtic. Per tant, probablement mai no veurem el limfoma fol·licular *in situ* en un estadi on el «tumor benigne» es pugui extirpar, tal com es tractaria un adenoma polipoide del còlon. L'any 1983 vaig publicar una editorial al *Journal of the National Cancer Institute* en què postulava que el limfoma fol·licular és un «tumor benigne» del sistema limfoide. Crec que molts d'aquells conceptes primerencs encara continuen sent certs avui en dia, i s'expressen a la perfecció mitjançant el limfoma fol·licular *in situ*.

Actualment sabem molt més sobre aquests esdeveniments primerencs de la limfomagènesi. El grup de Roulland i Nadel a Marsella ha demostrat que fins a un 70 % dels adults sans normals poden ser portadors de cèl·lules amb aquesta translocació a la sang perifèrica. També han demostrat que aquestes cèl·lules B han trobat l'antigen al centre germinal, i són «cèl·lules B de memòria». Finalment, mitjançant l'estudi d'aquests casos originals de limfoma fol·licular *in situ*, estem aprenent més sobre la circulació i la localització de cèl·lules B normals i malignes, i estem aportant llum a la fisiologia de les cèl·lules B normals. Un dels grans atributs de la patologia com a disciplina és que la malaltia és un model que aporta llum al funcionament de l'organisme humà normal. Si comprenem els teixits anormals o malalts, millorarem en la fisiologia humana normal.

Una altra gran àrea d'interès meua divergeix del model anterior, en què les cèl·lules neoplàstiques són caricatures perfectes de les seves predecessores. M'ha interessat molt l'estudi dels tumors que alteren el seu aspecte microscòpic, les propietats fenotípiques i, fins i tot, el funcionament durant el cicle de vida d'un tumor i l'evolució clínica del pacient. Tradicionalment, els limfomes de Hodgkin i els anomenats limfomes no Hodgkin s'han considerat malalties totalment diferenciades, que requerien tractaments diferents i amb patrons de propagació diferents. Durant molts anys l'origen de la cèl·lula de Reed-Sternberg, la cèl·lula maligna de la malaltia de Hodgkin, havia estat un misteri. S'havien proposat diversos tipus de cèl·lula, incloent-hi histiòcits, cèl·lules dendrítiques, granulòcits, limfòcits i, fins i tot, cèl·lules quimèriques resultants de la fusió de cèl·lules maternes i fetals.

En una sèrie d'articles que comencen a principis de 1990 vam aportar exemples on es diagnosticava tant el limfoma de Hodgkin clàssic com el limfoma no Hodgkin al mateix pacient i, a vegades, fins i tot a la mateixa massa de teixit. Notablement, gairebé tots els limfomes no Hodgkin eren d'origen de cèl·lula B, i aquesta observació va proporcionar una clau important en relació amb la naturalesa de la cèl·lula Reed-Sternberg. Posteriorment, es va demostrar que la cèl·lula neoplàstica del limfoma clàssic de Hodgkin és un limfòcit B alterat, una cèl·lula on el programa de la cèl·lula B s'ha reprimit o desactivat, de manera que la cèl·lula ja no exhibeix els «marcadors» normals o el fenotip d'un limfòcit B. A més, nosaltres i altres científics vam demostrar que els limfomes anomenats compostos o metacrònics no són dos tumors malignes separats, sinó que estan relacionats clonalment, i que tots es deriven d'una cèl·lula B comuna.

Una associació particular va captar la nostra atenció, es tractava de l'associació del limfoma de cèl·lula B gran mediastínic i el limfoma clàssic de Hodgkin del subtipus d'esclerosi nodular. Ambdós subtipus de limfoma compartien les mateixes similaritats clíniques, i es presentaven com a massa mediastínica entre les dones joves. No obstant això, els oncòlegs clínics empraven règims de tractament molt diferents per a ambdós subtipus de limfoma, basats en bona part en dades històriques empíriques. Mentre a la majoria de casos els limfomes eren molt diferents en l'aspecte al microscopi, vam trobar un cert nombre de casos en què es podien observar propietats coincidents. Els casos eren problemàtics per al patòleg perquè resultava difícil arribar a un diagnòstic. Com calia tractar el pacient? Com a limfoma de cèl·lula B gran mediastínic o com a limfoma de Hodgkin?

Tanmateix, les dificultats de diagnòstic que nosaltres i altres vam trobar tenien un gran significat, ja que apuntaven i suggerien una relació biològica més estreta. Els «limfomes de zona grisa» observats suggerien una vertadera transició entre aquestes dues entitats suposadament diferents. Posteriorment, altres estudis que empraven la tècnica relativament innovadora del perfil d'expressió genètica van comportar el descobriment que aquests dos subtipus de limfoma manifesten perfils similars i trastorn de les vies de transducció de senyals comunes. Per tant, vam proposar que aquests limfomes de zona grisa representen un enllaç perdut entre els dos tipus de limfoma, i que aporten proves de la transició d'un subtipus de limfoma a l'altre. D'aquesta manera, l'estudi microscòpic intel·ligent va aportar llum sobre el funcionament i l'origen de les cèl·lules neoplàstiques, i els seus progenitors probablement comuns.

En aquest i altres escenaris, el microscopi va ser una eina per al descobriment de malalties. Abans que puguem començar a estudiar la patogènesi molecular dels limfomes, primer hem de definir les malalties de la manera més precisa possible. Els coneixements sobre la patogènesi molecular dels limfomes en molts casos han arribat després d'una descripció exhaustiva de la malaltia per part dels patòlegs. No és sorprenent que els estudis de laboratori per analitzar minuciosament vies de transducció de senyals alterats o identificar gens mutats es vegin facilitats si s'examinen casos amb una entitat de malaltia homogènia. Tanmateix, el procés és iteratiu i, un cop es coneix la causa molecular subjacent, obtenim accés a noves eines de diagnòstic que ens ajuden a definir millor els límits de la malaltia. Aquesta cooperació entre el patòleg i el biòleg molecular en última instància té com a conseqüència uns millors resultats clínics, ja que ens esforcem per obtenir teràpies identificades molecularment.

En feines de recerca més recents hem descobert indicis de plasticitat inesperada i molt notable de les cèl·lules hematolímfoides. La visió tradicional de la diferenciació cel·lular és que es tracta d'una via de sentit únic i que, un cop les cèl·lules es diferencien de l'estadi de cèl·lula mare per madurar i convertir-se en cèl·lules T, B o histiòcits, aquest procés és irreversible. Tanmateix, a principis de la dècada de 1990, vam trobar una sèrie de pacients amb limfoma fol·licular que posteriorment van desenvolupar tumors que semblaven derivar-se d'un llinatge totalment diferent: sarcomes histiocítics. Aquestes dues línes cel·lulars se separen molt aviat en la diferenciació hematopoètica i, per tant, l'explicació més plausible era que els tumors no estaven

relacionats i que la seva associació era només una coincidència. Potser la teràpia que havien rebut els pacients havia provocat el desenvolupament de tumors nous. En alguns escenaris, la quimioteràpia i la radiació poden potenciar el desenvolupament de nous tumors malignes.

Tanmateix, al llarg dels anys, a mesura que trobàvem nous casos, vam començar a sospitar i elaborar hipòtesis alternatives. Finalment, vam poder demostrar que els sarcomes histiocítics estan relacionats clonalment amb els limfomes fol·liculars, i han dut a terme reordenaments clonals idèntics dels gens de la immunoglobulina. Va ser un descobriment totalment inesperat, ja que els histiòcits normalment no reordenen els seus gens de la immunoglobulina —aquests gens no haurien de ser funcionals als histiòcits. Així mateix, vam demostrar que els sarcomes histiocítics tenien la mateixa translocació que els limfomes fol·liculars, la translocació BCL2/JH normalment associada amb aquesta malaltia. Finalment, vam poder aportar certa llum al mecanisme d'aquesta aparent transdiferenciació *in vivo*, i vam descobrir que els factors de transcripció normalment expressats a les cèl·lules B estaven desactivats, mentre els factors de transcripció normalment expressats als histiòcits estaven activats. Per tant, aquestes cèl·lules B havien trobat una manera de convertir-se en histiòcits. Es tractava d'un descobriment innovador i totalment inesperat. Mentre els tumors malignes hematopoètics es poden diferenciar en múltiples llinatges, el dogma deia que les cèl·lules madures no podien tornar a un estadi de cèl·lula mare. Cal destacar que, durant els darrers anys, els científics, treballant en sistemes de model amb ratolins i més endavant amb cèl·lules *in vitro*, han demostrat que al laboratori les cèl·lules madures es poden reprogramar forçosament a l'estadi de cèl·lula mare. Tanmateix, la transdiferenciació, és a dir, la conversió a un llinatge cel·lular diferent, no s'havia observat mai abans en humans i mai abans no s'havia observat que succeís espontàniament.

Aquestes observacions tenen implicacions importants més enllà del camp de l'hematopatologia. Les cèl·lules mare tenen un elevat potencial d'ús en el tractament de malalties congènites i adquirides. Els estudis recents han començat a aportar llum sobre la naturalesa pluripotencial de les cèl·lules de molts sistemes d'òrgans. Hi ha un potencial per generar cèl·lules mare *in vitro* i per poder manipular aquestes cèl·lules amb diferents finalitats terapèutiques. Per tant, un cop més, aquesta recerca ens torna a portar del pacient a la taula de treball i altre cop de tornada.

Potser un altre missatge a extreure d'aquesta història és que en ciència, com en la majoria d'esforços, s'ha de tenir paciència. Aquesta història va tardar gairebé 20 anys a evolucionar des del moment en què vaig veure el primer cas. En aquest exemple, les eines científiques havien de posar-se al nivell de les observacions clíniques i patològiques per tal que poguéssim comprendre totalment què estava succeint en aquests tumors. També estic satisfeta de poder anunciar que els doctors Antonio Martínez i Mireia Camos, del departament del professor Campo, van col·laborar en aquest estudi. Per tant, la tradició de col·laboracions fructíferes entre els nostres departaments continua, i comprèn la pròxima generació de patòlegs de Bethesda i Barcelona.

Com a metges i científics estem dedicats a la nostra disciplina i, naturalment, ens esforcem a obtenir l'èxit acadèmic i el reconeixement dels nostres iguals. Però com a bons ciutadans científics, hem de valorar igualment la mentoria i la col·laboració. Alguns dels meus assoliments més premiats han estat els premis que he rebut per una extraordinària mentoria de la Societat Americana d'Investigació en Patologia, l'Institut Nacional de Càncer, i el Comitè de Membres dels Instituts Nacionals de Salut. Cultivar la carrera d'un metge o científic jove implica grans recompenses. D'alguna manera espero haver contribuït als assoliments molt significatius del professor Campo i de la seva Facultat. Addicionalment, la competència pot ser un incentiu efectiu i, de fet, és inherent a la condició humana. Tanmateix, sovint podem assolir més resultats mitjançant una col·laboració efectiva, establint relacions de cooperació i no competint amb els nostres col·legues. Certament, les col·laboracions entre l'Institut Nacional de Càncer de Bethesda i la Universitat de Barcelona són exemples excel·lents d'aquest paradigma.

M'agradaria finalitzar amb les paraules del físic Edward Teller, que continuen tenint plena vigència, tot i el creixement explosiu de la ciència avui en dia.

«Sovint es reclama que el coneixement es multiplica tan ràpidament que ningú no pot seguir-lo. Crec que això no és correcte. Com a mínim, no és correcte en el cas de la ciència. L'objectiu principal de la ciència és la simplicitat i, en la mesura en què entenem més coses, tot esdevé més simple».

Edward Teller

*Conversations on the Dark Secrets of Physics*, 1991