

Amics del País 1822-2022

Societat Econòmica Barcelonense
d'Amics del País

**RECERCA ACADÈMICA BÀSICA
I APLICADA,
CONSTRUÏM UN FUTUR DE PROGRÉS**

Dr. Joan Massagué

Conferència pronunciada en l'acte solemne
del lliurament dels Premis Anuals d'Amics del País
celebrat al Saló de Cent de l'Ajuntament de Barcelona

29 de març de 2022

Els textos d'Amics del País

SOCIETAT ECONÒMICA BARCELONESA
D'AMICS DEL PAÍS

**Recerca acadèmica bàsica
i aplicada,
construïm un futur de progrés**

Dr. Joan Massagué
director del Sloan Kettering Institute

Conferència pronunciada en l'acte solemne
del lliurament dels Premis Anuals d'Amics del País
celebrat al Saló de Cent de l'Ajuntament de Barcelona

29 de març de 2022

Edita: Societat Econòmica Barcelonesa d'Amics del País
Dipòsit Legal B 10709-2022

Benvolguts membres de la Societat Econòmica Barcelonesa d'Amics del País, senyor Miquel Roca, senyor primer Tinent d'Alcalde, autoritats, guardonats, senyores i senyors.

Bona tarda i moltes gràcies per deixar que parli de ciència davant d'aquesta augusta audiència.

L'Homo sapiens és una criatura encuriosida. Vol conèixer coses per progressar com a persona, protegir l'entorn i sobreviure com a espècie. Adquirir coneixement és un impuls innat per resoldre problemes o, simplement, pel gust d'entendre les coses. De l'activitat de revelar nous coneixements en diem investigació científica. Al llarg dels mil·lennis, les societats han prosperat a través de la investigació. La domesticació d'animals i plantes durant la revolució neolítica va seguir pautes científiques tal i com s'ha fet amb la creació de vaccins contra la Covid-19. L'impuls investigador i els coneixements que se'n deriven són motor de progrés. Permeten entendre el món que ens envolta, les malalties que patim, els materials i les fonts d'energia que necessitem i les comunicacions que ens uneixen. La recerca, doncs, permet entendre problemes i trobar-hi solucions.

En els moments més brillants, les societats, des de la família i l'escola fins a les universitats i els govern que gestionen la política científica, cultiven el talent científic, el formen i el doten de recursos. Tot plegat genera nova economia en forma d'empreses, productes i serveis. La recerca científica reforça la societat, però és fràgil en si mateixa. És difícil de construir i fàcil d'enfermar. Retallar pressupost per a recerca és un acte reflex de governs i institucions que perden de vista el valor de la ciència, sobretot en temps de crisi, quan és més necessari invertir-hi. El millor antídote per protegir la bona ciència és informar la

societat del seu valor, del cost de fer-la i del preu de no fer-la. Disseminar aquest concepte és responsabilitat dels científics. Acollir-lo és opció voluntària de les entitats cíviques, com fan aquest vespre Amics del País i l'Ajuntament de Barcelona.

Avui centraré els meus comentaris en dos temes que impac-ten en les polítiques científiques actuals. Un és el fenomen de convergència de disciplines científiques. L'altre és el dilema d'invertir en recerca bàsica o recerca aplicada. Ho faré a partir de la trajectòria d'una de les grans aventures científiques del nostre temps: la investigació sobre el càncer.

Investigar sobre el càncer

Soc bioquímic, farmacèutic per doctorat i científic oncològic per dedicació professional. Actualment treballo al Sloan Kettering Institute d'investigació preclínica, en estreta simbiosi amb el Memorial Hospital d'oncologia clínica. Plegats formem el centre Memorial Sloan Kettering. Dirigeixo un grup de quinze persones, totes elles estudiants de doctorat, becaris postdoctorands o tècnics. Passen uns cinc anys al meu laboratori i després marxen per prosseguir la seva carrera. Soc, per tant, l'únic membre perpetu del grup. A part, soc el director general de l'Institut, que consta de 120 grups semblants al meu i uns 1.800 empleats. A Barcelona assessoro l'Institut de Recerca Biomèdica i el Barcelona Institute of Science and Technology, presidit pel Dr. Andreu Mas-Colell.

Des d'aquesta perspectiva, com veiem la recerca sobre el càncer? Abans de respondre, resumiré en trets generals el que sabem sobre les 400 malalties diferents anomenades càncer.

El càncer es deu a mutacions genètiques. Algunes mutacions són heretades dels nostres pares, però la majoria s'acumulen accidentalment al llarg de la vida. Moltes es deuen a errors de replicació del genoma durant la divisió de les cèl·lules i d'altres són causades per agents externs: físics, com la radiació ultraviolada, o químics, com el tabac. Dels 30.000 gens del genoma humà, menys del 2% causen càncer si muten. En el seu estat normal, aquests gens són vitals. En embrions i infants, alguns d'aquests gens promouen la formació de teixits. En adults, controlen el reciclatge de teixits d'alta rotació, com la pell, la mucosa intestinal o les cèl·lules de la sang; o bé la reparació de teixits danyats. En aquest sentit, el càncer és una malaltia de fals creixement de teixits en infants i de falsa regeneració de teixits en adults.

A quin punt estem?

Ja hem identificat la majoria dels gens que provoquen el càncer. Entenem les seves funcions normals i les seves funcions aberrants. Basat en això, hem desenvolupat nous fàrmacs per tractar específicament els tumors segons les mutacions que contenen.

A diferència de la quimioteràpia convencional, que mata indiscriminadament cèl·lules en creixement, aquests nous medicaments eliminen específicament tumors que contenen una mutació concreta. D'aquesta nova modalitat en diem medicina de precisió del càncer. És altament efectiva contra certes leucèmies, càncers de mama, càncers de pròstata, entre d'altres. Va sorgir fa dues dècades a partir de la tecnologia de seqüenciació del genoma. Avui, els hospitals oncològics seqüencien el genoma de cada tumor a fi de determinar les mutacions que presenta i aplicar el millor medicament disponible.

La situació comença a ser comparable a com tractem les infeccions. Primer determinem el patògen causant i aleshores administrem el medicament que pertoca. El gran avenç de la medicina contra les malalties infeccioses va ser el descobriment dels antibiòtics durant la segona meitat del segle XX. El gran avenç de la medicina contra el càncer és ara, durant la primera meitat del segle XXI, amb el sorgiment de les noves teràpies. Però la revolució de la medicina de precisió té els seus límits. Només és efectiva contra certs càncers. Sortosament, l'arribada de la següent revolució, la de la immunoteràpia, obre alternatives. En parlarem més endavant.

Cap on anem?

L'èxit creixent del tractament contra el càncer és el resultat d'esforços persistents durant els darrers 50 anys. Començant gairebé des de zero, els científics van identificar els gens mutants que causen càncer i les versions normals d'aquests gens que mantenen els teixits sans. Van aclarir com aquests gens controlen el comportament cel·lular i van dissenyar nous fàrmacs que, al seu torn, els metges van establir com aplicar-los als malalts a través d'assajos clínics. El procés de descobrir és com muntar un automòbil a partir de peces soltes, sense disposar ni de plànols ni d'instruccions de muntatge ni de manual d'operacions.

Tot i que la investigació ha reduït notablement la mortalitat de molts càncers, encara estem lluny de poder declarar victòria. Cap on ha d'anar la investigació per aconseguir aquest objectiu? Per respondre aquesta pregunta, tornem a la biologia. Resulta que les mutacions oncogèniques no són suficients per causar

càncer. Moltes cèl·lules contenen mutacions, però no totes poden formar un tumor. Per fer-ho, les cèl·lules necessiten rebre senyals que provoquin la seva entrada en fase de creixement. Una font important d'aquests senyals és la inflamació crònica (que no es deu a mutacions genètiques). Les inflamacions gastrointestinals causades per virus, bacteris o paràsits augmenten el risc de patir càncer. També són font de senyals el consum excessiu d'alcohol, la dieta desequilibrada i els contaminants industrials, que inflamen el fetge; o el consum de tabac, que inflama (a més de mutar) els pulmons. Així doncs, molts càncers es podrien prevenir evitant la inflamació.

Que el càncer no s'explica només per mutacions també queda clar en el cas de la metastasi. La metastasi és la disseminació d'un tumor cap altres òrgans i és la causa del 90% de les morts per càncer. Sorprenentment, els tumors no necessiten adquirir mutacions addicionals per fer metastasi. Així ho demostra un estudi recent basat en la seqüenciació de 100.000 tumors metastàtics al Memorial Sloan Kettering. La metastasi sorgeix de la capacitat de les cèl·lules malignes de dispersar-se i adaptar-se a entorns diferents, tot evadint la vigilància del sistema immune. Així, tant l'origen dels tumors com la seva dispersió metastàtica depenen en gran mesura de l'ecosistema del teixit local i de l'organisme en general.

La seqüenciació del genoma ha dominat la investigació del càncer en les últimes dècades. Però ara entenem que el càncer depèn de l'entorn del tumor tant com de les mutacions que aquest alberga. Estem davant, doncs, d'un canvi de paradigma en la investigació del càncer.

El paper de la tecnologia

Les teràpies de precisió, dirigides contra les alteracions genètiques de cada tumor, han representat un salt important en els tractaments contra el càncer, però tenen un sostre. Per continuar millorant els tractaments cal entendre el càncer com una malaltia sistèmica. El camí ens el mostra la immunoteràpia, introduïda recentment amb èxit contra determinats càncers. La immunoteràpia no ataca directament les cèl·lules malignes del tumor, sinó que instiga el sistema immune del propi malalt perquè penetri i ataquï millor el tumor.

Podríem trobar noves teràpies contra el tumor a base de mobilitzar l'ecosistema del teixit local? Sabem que els tumors consten de cèl·lules malignes però també de cèl·lules normals atrapades. En alguns casos, les cèl·lules malignes representen menys del 20% de la massa del tumor. El 80% restant són cèl·lules normals subjugades. Les noves tecnologies de seqüenciació unicel·lular ens permeten interrogar individualment milers de cèl·lules d'un tumor. Aquestes tecnologies, sense precedent, permeten identificar l'estat de cada cèl·lula maligna i de les cèl·lules normals veïnes. Ens permeten resoldre preguntes cabdals sobre l'estructura i l'evolució dels tumors, com les metàstasis es produeixen, els anys que passen en estat latent i com desperten de sobte, per exemple.

El que passa dintre d'un tumor és important, però també ho és el que passa a la resta de l'organisme del malalt. La immunitat sistèmica, la flora intestinal, el metabolisme, la inflamació, el sistema nerviós i altres components afecten el càncer. Les noves tecnologies ens permeten començar a determinar-ne com. Estem abordant aquestes preguntes gràcies a la nova microscòpia,

que ens mostra, literalment, allò mai vist. Les noves tecnologies ens permeten estudiar el comportament del tumor a partir d'una biòpsia. Les tècniques de computació i d'intel·ligència artificial son clau per a la interpretació de les dades massives. Diuen que la necessitat és la mare de l'enginy, però aquí l'enginy (la tecnologia) es converteix en el pare de la necessitat. La tecnologia dona la possibilitat, i la necessitat, d'investigar allò inaccessible, alimenta la curiositat de sapiens.

Convergències i sinèrgies

Fa dos segles, els científics i metges interessats en desxifrar la causa de les malalties estudiaven la fisiologia de l'organisme sencer. Aviat, però, van veure que el problema era impenetrable i que calia un procés reduccionista per fragmentar la fisiologia en elements simples i més tractables. D'aquesta manera, van sorgir disciplines i especialitats cada cop més estretes i diferenciades. Cada científic va esdevenir expert en una cosa i només en aquella cosa. És per aquest motiu que les diverses especialitats han viscut durant molt de temps en mons apart, desconnectades i, sovint, sent rivals.

La investigació del càncer ha revertit aquest procés. Estem avançant gràcies a combinar múltiples disciplines: genètica, bioquímica, biofísica, biologia molecular i cel·lular, immunologia, microbiologia, metabolisme i endocrinologia, neurologia, farmacologia, epidemiologia. A més usem noves modalitats de fotònica, matemàtica, computació, intel·ligència artificial, biologia sintètica i bioenginyeria. El procés de convergència de disciplines científiques no es limita al camp del càncer, sinó que afecta tot l'àmbit biomèdic. Actualment, els científics més efectius

són els que saben integrar coneixements diversos per resoldre problemes a través de sinèrgies.

Aquest fenomen està forçant una evolució en els plans estratègics de les institucions de recerca. Les parets dels departaments acadèmics clàssics s'esquerden. La progressiva desaparició de barreres institucionals possibilita els èxits i els èxits acceleren aquest procés. Els millors talents volen treballar a institucions on això és possible. Aquesta evolució és més ràpida als instituts de recerca, però les universitats, els hospitals acadèmics i les agències governamentals també avancen cap a aquesta direcció. I com més ràpid ho fan, millor s'hi troben.

Un fals dilema

Els líders de les institucions i de la política científica sovint debaten si valdria més la pena dedicar els recursos a la recerca aplicada, que utilitza coneixements existents per traduir-los en dividendes tangibles –com nous fàrmacs, diagnòstics o software, per exemple–, en detriment de la recerca bàsica. I tals deliberacions sovint acaben amb la conclusió que potser ja n'hi ha prou de recerca bàsica. No obstant, aquesta mentalitat sempre falla. És difícil triomfar en recerca aplicada quan no hi ha recerca bàsica ni propietat intel·lectual pròpia que l'alimentin. Per exemple, la nova generació de vaccins contra la Covid-19 ha estat possible gràcies a dècades d'investigació bàsica sobre la biologia i la química de l'ARN, d'una banda, i les proteïnes de l'embolcall dels coronavirus d'una altra. Totes aquestes investigacions bàsiques van convergir exitosament en temps rècord quan la humanitat va necessitar aplicacions pràctiques per afrontar la pandèmia del segle.

Decisions de donar suport principalment a la recerca aplicada en detriment de la bàsica són costoses a la llarga. Tots dos tipus d'investigació són necessaris, i com més apropiats estiguin l'un de l'altre millor. Per exemple, la institució on treballo, que es dedica a aplicar la ciència a malalts de càncer, inverteix abundantment en recerca bàsica. De la combinació bàsica-aplicada al Memorial Sloan Kettering n'han sortit beneficis cabdals: fàrmacs com Neupogen, immunoteràpia i diagnòstic genòmic aplicables arreu. A més, com a benefici col·lateral, ha rendit milers de milions de dòlars en royalties, que alhora reinverteix en investigació. Per tant, el dilema sobre recerca bàsica versus aplicada és un dilema fals.

A Barcelona

Els axiomes de la recerca científica que he mencionat també estan ben implantats a Barcelona. La ciutat i el seu entorn han invertit molt de capital polític i econòmic en crear recerca de primera classe per construir un futur de progrés.

Barcelona disposa de massa crítica per seguir emergint com a líder en ciència i tecnologia del sud d'Europa. Disposa d'universitats i hospitals de prestigi, instituts de recerca àgils, tecnologies punteres, entitats aglutinadores de sinèrgies, com el Barcelona Institute of Science and Technology. Disposa d'empreses spin-off i col·laboracions binàries i a tres bandes entre empreses, hospitals i centres acadèmics. El seu prestigi atrau talent jove de tot el món cap als seus centres de recerca. Disposa de totes les disciplines científiques necessàries per a l'èxit, de recerca bàsica i aplicada en molts àmbits i de governs que sovint afavoreixen la inversió en recerca. També algunes fundacions contribueixen

decididament al desenvolupament de la investigació científica a Barcelona. Ocasionalment, ciutadans i entitats privades brinden el seu mecenatge, un fenomen encara escàs al nostre país però fabulosament potent allà on treballa.

Així doncs, Barcelona té molts avantatges per ser una meca de la ciència. Ho demostra la vitalitat i el prestigi dels seus millors investigadors, la presència de la indústria derivada i la capacitat de retenir aquests actius durant la crisi econòmica del 2008, gràcies a l'acció decidida dels responsables del govern. Però Barcelona també té barreres administratives, legislatives, estructurals, a més de les econòmiques, que disminueixen el seu impacte científic. Per assolir el seu potencial, Barcelona necessita inversions addicionals de capital econòmic i polític, com també bons líders.

S'ha construït molt i hi ha una gran fortalesa. Però recordem que la recerca científica és una empresa fràgil, i una mala gestió a destemps la pot arruïnar per dècades. El millor antídote és informar a la societat i fer-la còmplice per injectar ciència al país. Això és exactament el que fan aquest vespre la Societat Econòmica Barcelonessa d'Amics del País i l'Ajuntament de Barcelona.

A ells i a aquesta audiència dono gràcies per l'atenció. I a Amics del País, moltes felicitats pel seu segon centenari, i que per molts més.

