

39a UNIVERSITAT D'ESTIU
I TARDOR D'ANDORRA 2023

LA MEDICINA AL SEGLE XXI, AVENÇOS I LÍMITS



Govern d'Andorra

© Govern d'Andorra
Ministeri de Relacions Institucionals, Educació i Universitats
Universitat d'Estiu i Tardor d'Andorra

Dipòsit legal: AND.463-2023
ISBN: 978-99920-0-987-1

Disseny de la coberta i maquetació: A-Tracció-A

Per citar aquesta publicació / Para citar esta publicación / Pour citer cette publication :

Universitat d'Estiu i Tardor d'Andorra (39a : 11, 12, 25, 26 set. 2023: Andorra la Vella). *La medicina al segle XXI, avenços i límits* = *La medicina en el siglo XXI, avances y límites* = *La médecine au XXI^e siècle, avancées et limites*. [en línia]. Andorra: Govern d'Andorra. Ministeri de Relacions Institucionals, Educació i Universitats. Universitat d'Estiu i Tardor d'Andorra, 2023 (978-99920-0-987-1) <<http://www.universitatestiutardor.ad/UEA2023>>

SUMARI / SUMARIO / SOMMAIRE

Discurs d'obertura 4

Médecine et technologies émergentes : quels enjeux éthiques ? 7

Hervé Chneiweiss

¿Cuál es la causa de las enfermedades? 18

María A. Blasco

Pour une approche moderne de la maladie d'Alzheimer 26

Bruno Dubois

Desplegament ètic de la robòtica assistencial per a un envelliment saludable i sostenible 35

Carme Torras

Conclusions • La medicina al segle XXI, avenços i límits 45

Salvador Macip

Discurs de cloenda 50

DISCURS D'OBERTURA

11 de setembre del 2023

Distingides autoritats,

Senyores i senyors,

A les portes d'arribar a la quarantena edició, ens retrobem, de nou, en un dels fòrums de reflexió i debat més importants que se celebren al nostre país: la Universitat d'Estiu i de Tardor d'Andorra. El 1982, Lúdia Armengol, una de les dones que més ens ha ensenyat sobre com defensar i consolidar la nostra identitat des de l'estima, la passió i el rigor, va crear aquest fòrum amb la voluntat d'analitzar temes d'actualitat, gràcies a l'expertesa dels participants i des d'una perspectiva pluridisciplinària i transversal. Un fòrum que ha anat incorporant nous formats amb la voluntat d'ampliar les possibilitats de participació i de difusió.

Enguany posem sobre la taula un debat molt complex i fascinant: la medicina conquesta cada dia noves fronteres que amplien les nostres possibilitats vitals. Les tecnologies mèdiques han avançat a un ritme de vertigen i han comportat una millor comprensió de la biologia humana, del tractament de les malalties i, en definitiva, del benestar general, però a mesura que avancem sorgeixen nous dilemes ètics i morals que cal dilucidar.

Un dels avenços més importants de les darreres dècades en medicina ha estat la genòmica. El mapeig del genoma humà ha obert noves oportunitats per comprendre millor les malalties genètiques i desenvolupar tractaments específics per a cada pacient. Això ha permès abordar malalties que es consideraven incurables.

Segurament tots recordareu l'ovella Dolly, el primer mamífer clonat de la història a partir d'una cèl·lula adulta. Sense cap mena de dubte, el seu naixement fa més de vint-i-set anys va significar un punt d'inflexió en l'àmbit de l'enginyeria genètica. La clonació va deixar de ser una concepte fictici per a moltes persones, però també va despertar el debat sobre l'ètica i la ciència. Un debat, controvertit, que anys després té més vigència que mai i que podem traslladar a altres àmbits, com la intel·ligència artificial, perquè al cap i a la fi l'ètica transcendeix tot el que fem.

Però la medicina no només s'enfronta a dilemes ètics i morals. Malauradament, un altre límit n'és l'accés. Encara hi ha moltes parts del món on l'atenció mèdica és limitada i no és accessible per a moltes persones. La desigualtat dels sistemes de salut és un repte majúscul que ha de ser abordat, per aconseguir un accés més equitatiu als avenços mèdics per a tothom. La pandèmia de la COVID-19 va evidenciar aquest límit: mentre que als països desenvolupats el vaccí arribava en abundància, als països en via de desenvolupament ho feia amb comptagotes.

Senyores i senyors,

L'abast de la pandèmia de la COVID-19 ens va fer prendre consciència de la importància del coneixement científic en el nostre dia a dia. Em permetreu que jo, que per trajectòria acadèmica i professional soc una persona de lletres, en faci un al·legat.

La imminent necessitat de trobar una vacuna va portar tot un planeta sencer a creure més que mai en la ciència. Els qui la deshumanitzaven advoquen ara per la seva essencialitat, i els qui hi veien imprecisions ara hi veuen només certeses. En pocs dies vam saber els noms de tots els laboratoris que havien iniciat una cursa contra rellotge per trobar el vaccí amb més efectivitat contra la COVID-19, o vam incorporar en el nostre llenguatge conceptes que rarament hauríem pronunciat les persones que, com jo, no provenim d'àmbits científics.

Som en un moment cabdal per a la història. La majoria de països ens hem replantejat les nostres accions o hem vist com alguns processos de canvi, iniciats tímidament abans de la pandèmia, ara –més que mai– s'han d'accelerar. El canvi climàtic, la salut, l'alimentació, el benestar o l'envelliment digne són qüestions científiques a les quals hem de fer front. I un país que no inverteix en coneixement no hi podrà respondre adequadament.

Els resultats de destinar recursos a coneixement, recerca o investigació no són sempre tangibles a curt termini, però ara, que hem vist com la ciència és l'eina més potent per combatre la pandèmia, també hem entès el paper cabdal que té per millorar la nostra vida; de fet, per garantir la nostra existència.

Per tant, més enllà de les limitacions, hem de concebre la medicina i, per extensió, la ciència, com un motor i una de les principals fonts de riquesa i cultura. El nostre país té uns sectors econòmics tradicionals madurs que evidentment han de continuar sent els pilars del nostre model econòmic, però cal ser valents i donar suport a l'arribada de nous sectors en clau d'innovació, coneixement i recerca, perquè tenim una economia molt concentrada en el sector dels serveis.

Després d'un llarg procés, Andorra ha homologat el seu model econòmic, s'ha dotat d'instruments que donen seguretat jurídica als inversors i també ha desplegat un marc legislatiu¹ propici per donar resposta a l'àmbit de la investigació, alhora que garanteix la protecció dels drets de les persones i els principis essencials com són la salut i el benestar de les persones.

L'arribada de la multinacional Grifols al nostre país té una importància estratègica de primer ordre, perquè és un projecte amb un alt valor afegit, amb un potencial d'innovació i de generar sinergies focalitzat en una àrea com ho és la immunologia que, des del punt de vista de la recerca, representa el futur. Som conscients que aixecar un sector d'aquestes característiques al nostre país no és una tasca fàcil, per motius molt diversos, però també és cert que hem de creure en les nostres potencialitats i les especificitats que podem oferir.

Senyores i senyors,

Per debatre aquestes qüestions, estic convençut que al llarg de les diferents sessions que ofereix aquesta edició de la Universitat d'Estiu i de Tardor d'Andorra, amb la participació d'experts autoritzats i de renom, coneixerem reflexions i aproximacions molt més interessants i autoritzades. Però si una qüestió hem de tenir clara és que la ciència és ineludible per abordar els reptes globals que tenim plantejats a hores d'ara.

Amb aquestes reflexions declaro oficialment inaugurada la 39a edició de la Universitat d'Estiu i de Tardor del Principat d'Andorra.

Moltes gràcies!

Xavier Espot Zamora
Cap de Govern

¹ Llei 12/2019 qualificada de tècniques de reproducció humana assistida.
Llei 3/2023, del 19 de gener, de recerca i innovació biomèdica.
Ratificació del Conveni d'Oviedo, 16 de juny del 2023.
Ratificació de protocols del Consell d'Europa.
Comitè d'ètica de la investigació del SAAS.
Comitè Nacional de Bioètica.
Comissió d'Ètica de la Investigació.

39a UNIVERSITAT D'ESTIU I TARDOR D'ANDORRA

Sessió de l'11 de setembre del 2023

MÉDECINE ET TECHNOLOGIES ÉMERGENTES : QUELS ENJEUX ÉTHIQUES ?

Hervé Chneiweiss

President del Comitè d'Ètica de l'Institut Nacional de la Salut i la Recerca Mèdica – Inserm, París.

Presidente del Comitè de Ética del Instituto Nacional de la Salud y la Investigación Médica – Inserm, París.

Président du Comité d'éthique de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale – Inserm, Paris.

Monsieur le Chef du gouvernement,
Mesdames et Messieurs les Ministres,
Mesdames et Messieurs,

Je voudrais tout d'abord commencer par vous remercier de me faire l'honneur de cette invitation et de me proposer d'ouvrir cette Université d'Été et d'Automne d'Andorre¹.

Au cours de cette intervention, nous allons essayer d'évoquer quelques-uns des enjeux éthiques des avancées technologiques. Mais avant cela, je vais présenter les liens d'intérêt qui correspondent à mes activités. Je voudrais ainsi souligner l'importance de ce geste lorsque l'on s'adresse au public au sujet d'éthique de façon à assurer l'auditoire de son intégrité scientifique.

Je suis neurologue et neuroscientifique, je travaille à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière pour traiter les tumeurs cérébrales et je dirige le Département de neurosciences de Sorbonne Université. Vous m'avez invité aujourd'hui essentiellement pour parler de mon expérience dans le domaine de la bioéthique au sein de différents comités, notamment le comité d'éthique de l'Inserm, que je préside, ou le Comité international de bioéthique de l'UNESCO, que j'ai présidé jusqu'à l'an dernier.

Qu'est-ce que l'éthique ? Souvent, l'éthique est vue comme une question normative, c'est-à-dire un ensemble de règles à respecter. Dans le milieu médical, elle est perçue comme une contrainte, notamment lorsqu'il s'agit de remplir des formulaires d'autorisation pour réaliser des essais cliniques et de faire évaluer un protocole par un certain nombre de comités.

1 Texte issu de la transcription de l'enregistrement audiovisuel de la conférence.

De fait, l'éthique, l'éthique médicale et notamment l'éthique de la recherche biomédicale ne sont pas définies par ces procédures, qui ne sont que l'un des aboutissements finaux d'une réflexion plus vaste. L'éthique de la recherche biomédicale est d'abord une respiration de la liberté. Pour reprendre ce que dit Paul Ricœur, la recherche scientifique est une grande liberté qui a été acquise par les grandes révolutions américaines et françaises. Auparavant, le droit d'enseigner ou le droit de faire certaines recherches relevait uniquement de l'autorité royale et d'une licence, qui était accordée ou non.

Cette liberté de la recherche doit cependant s'articuler avec la liberté publique. Comme l'indique Paul Ricœur², dans l'exercice de la liberté, le chercheur doit avoir une vision inclusive et tenir compte de la liberté de l'autre ; elle est encadrée par des relations science-société.

Ensuite, Ricœur nous dit que cette liberté doit s'appliquer à chaque cas particulier selon une sagesse pratique. Il ne peut pas y avoir de règles générales, car nous avons à faire face tous les jours à des cas particuliers. De plus, comme il s'agit de comités d'éthique institutionnels, ils ont « la visée de la vie bonne, avec et pour les autres, dans des institutions justes ».

Je voudrais terminer sur cette question de la liberté par une phrase d'Éric Kandel, qui a eu le prix Nobel pour des travaux fondamentaux sur les mécanismes de la mémoire. Cet auteur nous dit que « la capacité des gens à faire le bien rend la réflexion éthique désirable, mais la capacité des gens à faire le mal la rend absolument nécessaire. »³

2 « À l'affirmation par soi de la liberté, s'ajoute la volonté que la liberté de l'autre soit. », Paul Ricœur, *Soi-même comme un autre*, 1990, page 43

3 « *The people's capability for doing good makes biological ethics desirable; their capability for evil makes biological ethics necessary.* », Eric Kandel - Conférence pour le congrès annuel de la Society for Neuroscience, 2005.

Une fois établi ce décor, il faut rappeler que nos discussions d'aujourd'hui sont basées sur 2 500 ans d'histoire de la philosophie. Ces penseurs ont construit les fondements de l'éthique et nous sommes les héritiers des concepts qu'ils ont forgés.

Si l'on prend Aristote et l'Éthique à Nicomaque — ce nom était porté par son père et son fils, nous ne savons donc pas pour qui il a écrit le traité — le bonheur est de ne pas souffrir et d'exercer la vertu par la raison. L'homme raisonnable est celui qui, conscient de son ignorance, n'exercera ses savoirs qu'avec prudence.

Le fait de ne pas souffrir a inspiré tout l'empirisme anglais en particulier, et la règle des 14 jours comme limite pour cultiver des embryons *in vitro* découle directement de ce principe : « ne pas souffrir ». Ainsi, dans les années 1980, le comité Warnock⁴ a déterminé qu'avant le 14^e jour, nous étions face à un préembryon, étant donné que le système nerveux détermine la souffrance et, qu'à ce stade, ce dernier n'est pas développé. Après ce jour, dès qu'apparaît une première différenciation des cellules qui formeront bien plus tard le système nerveux, l'on considère que la capacité de souffrir est présente. Il s'agit alors d'un embryon et la recherche n'est plus autorisée. Nous voyons ainsi comment des réglementations comme celle-ci, en Grande Bretagne en 1990, s'inspirent d'une philosophie de 2 500 ans.

Il est important aussi de noter l'*Éthique* de Spinoza, pour qui il n'existe aucune liberté de pensée — nous allons y revenir tout à l'heure avec la question des neurotechnologies. D'après cet auteur, nous n'avons pas de libre arbitre, nous pouvons néanmoins

essayer de progresser en essayant de comprendre les déterminants qui agissent sur nous.

Le chef du gouvernement d'Andorre a déjà évoqué dans son discours l'un de ces éléments. Les déterminants sociaux sont, en effet, essentiels pour la santé et, malheureusement, les personnes les plus pauvres sont également les plus malades et celles qui vivent le moins longtemps.

Par ailleurs, pour comprendre nos sociétés démocratiques, il faut tenir compte du fait que nous vivons dans des sociétés néokantiennes, dans lesquelles il y a des « universaux », des devoirs : l'être humain doit toujours être considéré comme une fin, comme un autre être humain et jamais seulement comme un moyen.

Ceci est un impératif catégorique sur lequel nous continuons à vivre à travers des philosophies décrites, par exemple, par John Rawls concernant l'évolution dans les sociétés modernes ou par John Dewey.

À partir de là, il est essentiel de différencier l'éthique et la morale, même si le mot grec *ethikos* et le mot latin *morales* ont le même sens. La morale correspond à nos valeurs, ce que nous considérons comme le bien ou le mal. Ces valeurs sont inspirées par notre culture et nous n'allons pas en changer. Il y a des impératifs catégoriques : « tu ne tueras point » ne se discute pas en termes de morale, par exemple.

Mais l'éthique est un impératif hypothétique. Dans les comités d'éthique, nous voyons comment articuler les différentes valeurs afin de trouver, ensemble, une bonne solution. « Tu ne tueras point » reste-t-il valable quand ma vie est en danger, en cas de légitime défense, dans des contextes de guerre pour protéger ma famille ? Cette valeur absolue devient alors une valeur relative. L'éthique implique une articulation de nos valeurs dans un contexte donné pour faire société.

⁴ Mary Warnock a présidé le comité à l'origine de la loi *Human Fertilization and Embryology Act* en 1990 en Grande-Bretagne.

Au cours de la crise de la Covid 19, nous avons vu deux éthiques s'affronter. D'un côté, une éthique de la conviction : « je sais parce que je pense que... », cette éthique de l'opinion que nous voyons sur ces chaînes de télévision où l'information en continu est plutôt de la désinformation en continu. Et d'un autre côté, nous avons l'éthique de la responsabilité qui consiste à dire : « j'essaie de comprendre à travers ma raison » — vous voyez, nous revenons à Spinoza — « ce qui me permet de prendre une décision et de faire une évaluation de la situation ».

Prenons un exemple. Un lieu commun consisterait, pour les hommes, à dire que les femmes sont de mauvaises conductrices. Ce type d'affirmation correspond à l'éthique de la conviction. En revanche, l'éthique de la responsabilité supposerait de vérifier les statistiques d'accidentologie. L'on se rendrait alors compte du fait que les femmes ont moins d'accidents de voiture et sont donc de meilleures conductrices.

À partir de là, sachant que les scientifiques sont impliqués dans la recherche du vrai et de la connaissance, qu'ils sont des universitaires, des gens au service de la collectivité, pourquoi faut-il se préoccuper de cette question d'éthique ?

L'éthique est nécessaire car de grands savants se sont égarés par le passé. Ils ont pu avoir, en effet, des positions éthiques absolument condamnables aujourd'hui. Je prends trois exemples.

Le premier concerne Louis Pasteur, le plus grand d'entre tous, qui a démontré que la génération spontanée n'existait pas et qui a ouvert ainsi la voie de la biologie, après Claude Bernard et son *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. Or, en 1884, Louis Pasteur écrit à son principal sponsor, l'empereur Pedro II du Brésil, qui finançait de son or l'Institut Pasteur à Paris, et lui demande de mettre

à sa disposition des condamnés à mort pour tester le vaccin contre la rage ou des médicaments contre le choléra. Pedro II sera horrifié que l'on puisse considérer un homme comme un cobaye et dira que même le pire des criminels a droit à sa liberté de conscience et a le droit d'être respecté. Pedro II enverra un sac d'or à Pasteur, mais il ne l'autorisera pas à réaliser ce type d'expérience.

Ensuite, en Europe, dans les pays développés, nous avons connu l'eugénisme — un drame du début du xx^e siècle — qui consiste à croire qu'il existe des traits héréditaires, nous dirions aujourd'hui des gènes, des déterminants, qui supposent que certains individus sont meilleurs que les autres. Dans ce contexte, je vais citer Charles Richet, prix Nobel en 1913. Richet a découvert les bases de l'immunité spontanée. Il s'agissait d'un homme de haute valeur, un franc-maçon qui avait eu le courage de prendre parti pour le capitaine Dreyfus à une période où cela était très difficile. Il était pacifiste dans une France qui ne pensait qu'à prendre sa revanche sur l'Allemagne après la défaite de 1871. Richet avait donc tout pour être un homme de bien. Or, il a fondé la Société française d'eugénique et, en 1913, a écrit dans un livre qu'il fallait éliminer les races inférieures. À cette époque-là, l'on entendait par races inférieures les populations des colonies que la France avait pu conquérir.

Je passe sur Alexis Carrel, qui lui aussi a été prix Nobel pour tout son travail sur la chirurgie cardiovasculaire, et qui se commettra avec les collaborateurs et les nazis. Ceci montre bien qu'il ne suffit pas d'être un grand scientifique et que l'éthique est indispensable.

L'éthique de la recherche biomédicale s'est imposée à nous à travers des crises et des drames, comme les expérimentations menées dans les camps de concentration nazis sur les malheureux déportés, juifs pour la plupart, sur lesquels des atrocités ont été commises

sans qu'aucune connaissance scientifique n'en émerge. Elles donneront lieu au procès des médecins à Nuremberg, au cours duquel seront rappelés les dix principes qui existaient avant même la Seconde Guerre mondiale et qui auraient dû interdire à ces médecins de pratiquer de telles horreurs.

Ces dix principes seront considérés ensuite comme le code de Nuremberg. Soulignons-en les principaux :

- le respect de la dignité humaine, qui requiert le consentement libre et informé de la personne pour une expérience
- l'évaluation du rapport bénéfices-risques ; la valeur de l'expérience et la connaissance que l'on peut en attendre ;
- la justice : l'utilité pour la société.

Je vous rappelle que, dès 1865, Claude Bernard indiquait dans son *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* que la morale médicale était de ne jamais nuire à un individu, quel que soit l'intérêt de la science.

Au cours des années 1950, des travaux feront apparaître des techniques nouvelles : la réanimation, la dialyse rénale et la possibilité de faire des greffes. De ces avancées émergera la Déclaration d'Helsinki en 1964, qui reprendra la notion de dignité humaine avec le consentement libre et informé, précisera la question du rapport bénéfices-risques en distinguant la notion de non-malfaisance et celle de bienfaisance, et ajoutera à la justice pour la société la notion de justice pour l'individu.

Pour pouvoir décider de la meilleure utilisation des nouvelles techniques, se mettent en place des comités de protection des personnes. Ceux-ci indiquent, par exemple, les patients qui accèderont à la dialyse — qui permet de vivre quelques semaines ou quelques mois supplémentaires. Dans le cas de la greffe, ces comités sont appelés

à définir les conditions dans lesquelles elle sera pratiquée et la manière dont sont établies les priorités.

Mais par la suite, au tournant des années 1970, aux États-Unis, dans un rapport du Sénat, l'on découvre des scandales abominables. Des tests ont été réalisés sur des orphelins auxquels des virus de l'hépatite ont été injectés pour observer le développement de la maladie. L'on a laissé de pauvres noirs du sud de la Louisiane développer la syphilis alors que les antibiotiques existaient déjà.

Suite à ces deux scandales sanitaires, les rapports Belmont deviendront le socle sur lequel se construiront les comités d'éthique : le Comité consultatif national d'éthique pour les questions générales et les comités d'éthique de la recherche pour les protocoles de recherche spécifiques.

Au cours des dix dernières années, fruit d'une l'accélération incroyable, nous avons vu des avancées spectaculaires dans différents domaines, qui impactent la société et nous conduisent à nous interroger sur la manière dont nous pouvons bénéficier de ces avancées, mais aussi sur leurs conséquences.

Nous ne pourrions pas aborder toutes ces questions, mais je vous en cite quelques-unes pour lesquelles vous pourrez trouver des notes sur le site du Comité d'éthique de l'Inserm, ainsi que sur le site du Comité international de bioéthique de l'UNESCO.

Citons quelques domaines d'application : par exemple, l'édition du génome. Son histoire remonte à plus de 40 ans. Nous savions alors déjà obtenir des souris transgéniques, mais cela était extrêmement difficile et long. Depuis 2012, avec le système CRISPR-Cas-9, ce processus devient rapide, facile et peu coûteux. Une révolution se produit et, en 2024, elle débouchera sur des thérapies génétiques

des maladies du sang comme la drépanocytose ou la bêta-thalassémie. Les patients ne vont plus avoir besoin de transfusion et, dans le cas de la drépanocytose, ils cesseront d'avoir des douleurs effroyables. Ils ne mourront plus de ces maladies. Cependant, chaque traitement coûte plusieurs centaines de milliers d'euros. La question se pose de savoir comment les populations qui en ont le plus besoin, en particulier en Afrique ou dans le pourtour méditerranéen, auront accès à cette technologie.

Vous connaissez la génomique et toutes les questions éthiques autour des tests génomiques. L'on a parlé des nouveaux vaccins à ARN messenger, en particulier pour la COVID-19, mais nous savons aujourd'hui que ces vaccins vont être très utiles pour le cancer.

Je vais vous parler des neurotechnologies parce qu'il s'agit évidemment un peu plus de mon domaine, mais nous aurons pu également évoquer les collectes de données massives, les organoïdes (ces petites structures qui cherchent à modéliser un rein, un foie, mais aussi certaines parties du cerveau et maintenant des modèles embryonnaires), tout ce qui a été fait autour de la procréation médicalement assistée, la biologie de synthèse et l'intelligence artificielle, etc.

Pour illustrer mon propos, avant de vous laisser la parole, et j'espère que nous pourrions dialoguer de façon heureuse, de façon tranquille, je voudrais vous parler des enjeux éthiques de l'accès à notre activité cérébrale.

Nous n'avons pas une personnalité d'un côté et un cerveau de l'autre ; ce qui produit notre personnalité, nos émotions, c'est notre cerveau. L'accès à l'activité cérébrale, c'est l'accès à une activité qui est de même nature pour chacun d'entre nous, quels que soient son origine, son sexe, son âge, sa nationalité, sa religion et sa langue.

Les neurotechnologies sont toutes les techniques qui vont permettre de collecter des données cérébrales et/ou d'en modifier l'activité. Vous connaissez, par exemple, les casques EEG pour lesquels on parle de procédé non-invasif. Il existe également l'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique, la stimulation magnétique transcrânienne, qui est très utile pour la rééducation après un accident vasculaire, la stimulation électrique transcrânienne par courant continu ; mais il existe aussi des procédés plus invasifs comme les interfaces cerveau-machine, qui sont des électrodes placées à l'intérieur du cerveau pour enregistrer l'activité au plus près des neurones et éventuellement modifier l'activité de certains circuits.

Ces différents procédés vont permettre de collecter de l'information ou de modifier l'activité cérébrale. Ceci est extrêmement important pour le médecin, car les maladies du cerveau ont un impact significatif sur la population.

Elles sont, en effet, la première cause de handicap chez les jeunes atteints de sclérose en plaques, la principale cause de mortalité en cas d'accident vasculaire cérébral, sans parler des maladies psychiatriques, de l'autisme — qui atteint 1 à 1,5 % des enfants, de la dépression nerveuse ou d'autres pathologies mentales.

Or, tout cela représente un tiers de nos dépenses de santé à l'échelle de l'Europe. Chaque année, 1 000 milliards d'euros sont consacrés aux maladies du cerveau ; pour les États-Unis, ce sont 1 500 milliards. L'enjeu est donc colossal.

De fait, les neurotechnologies ont été développées à partir des années 1930 pour faire des diagnostics comme celui de l'épilepsie avec l'électroencéphalogramme ; mais ce n'est qu'à partir de la fin des années 1980 que se développent les interfaces cerveau-machine avec les électrodes de stimulation profonde à haute fréquence, qui offrent la possibilité de soigner certaines formes de la maladie de Parkinson.

Lire dans les pensées fut longtemps une chimère. Or, aujourd'hui, cela n'est plus de la science-fiction. Les publications récentes de la revue *Nature* indiquent des progrès significatifs. À partir des signaux électriques cérébraux enregistrés par des nappes d'électrodes extrêmement puissantes de la taille d'une puce de carte de crédit, des équipes américaines ont été capables de permettre à des patients qui ont perdu la parole à la suite d'un accident vasculaire cérébral, de s'exprimer avec une voix de synthèse à une vitesse de 80 mots par minute. En anglais, la vitesse normale d'un interlocuteur est 120 mots par minute. Ils sont donc à deux tiers de la capacité de parole normale avec un vocabulaire de plusieurs centaines de milliers de mots.

Avec des dispositifs implantés au niveau du cerveau et de la moelle épinière, l'équipe de Grégoire Courtine, à Lausanne, a été capable de permettre à une personne paralysée de faire plusieurs dizaines de mètres et de retrouver de l'autonomie.

Un autre exemple de ces progrès est la capacité à décoder suffisamment l'activité cérébrale pour manipuler un bâton dans l'espace et maîtriser la force de pression exercée au cours de l'action.

Tout ceci n'en est encore qu'au stade de la recherche fondamentale. Mais à partir du moment où une technologie permet de décoder l'activité cérébrale grâce à des électrodes implantées dans le cerveau et de transférer cette activité à un ordinateur, tout est ouvert dans le domaine du développement de technologies permettant ces mêmes actions, mais de manière non invasive.

Ce développement est notamment promu par l'armée américaine dans le cadre d'un programme de la DARPA, qui représente 2 milliards de dollars. De leur côté, les entreprises privées comme Facebook/Meta, Neuralink, Google et Kernel ont déjà investi plusieurs

milliards de dollars pour développer des systèmes de décodage de l'activité cérébrale, en particulier pour faire des recherches sur la traduction de l'activité du cerveau en texte ou en parole — *Brain to text*, *Brain to speech*. Leur but est de vous permettre de dicter un texte à votre téléphone ou à votre ordinateur directement par la pensée sans passer par le clavier. Les bases de données de ces entreprises seront ainsi alimentées par vos pensées les plus intimes et, au passage, ces entreprises ne manqueront pas de vous proposer quelques services en échange.

L'accès aux données cérébrales entre évidemment dans le cadre de réglementations déjà existantes et, en particulier en Europe, du Règlement général sur la protection des données (RGPD). Il s'agit bien de données personnelles, car chacun de nous peut être reconnu par le mode de fonctionnement de son cerveau. Ainsi, la détection et l'analyse du réseau dit « mode par défaut », c'est-à-dire l'activité de notre cerveau quand nous ne faisons rien ni ne pensons à rien, est propre à chacun de nous ; il nous identifie en tant qu'individu de façon aussi précise que notre empreinte digitale ou notre code génétique.

Dans le cadre du Règlement général sur la protection des données, il revient à l'article 9 de veiller sur ces données⁵. Or, celui-ci n'indique pas, par exemple, le moment à partir duquel ces données sont anonymisées. En effet, dans le domaine des neurotechnologies,

5 RGPD Article 9 - Traitement portant sur des catégories particulières de données à caractère personnel

1. Le traitement des données à caractère personnel qui révèle l'origine raciale ou ethnique, les opinions politiques, les convictions religieuses ou philosophiques ou l'appartenance syndicale, ainsi que le traitement des données génétiques, des données biométriques aux fins d'identifier une personne physique de manière unique, des données concernant la santé ou des données concernant la vie sexuelle ou l'orientation sexuelle d'une personne physique sont interdits.

l'information est intéressante dans les millisecondes qui suivent. Si vous anonymisez les données une ou deux heures après, elle n'a plus aucun intérêt.

Il faut donc une gouvernance des données cérébrales pour protéger nos droits individuels et les risques identifiés sont les suivants : la réidentification, le piratage, la réutilisation non autorisée à travers les bases de données des entreprises qui les aurait constituées et l'accès à des données sensibles qui pourrait conduire à des abus.

Or, tout n'est pas blanc ou noir ; telle est la discussion éthique ! Dans certains cas, modifier le comportement d'un individu est un impératif éthique. Par exemple, grâce aux implants de stimulation profonde à haute fréquence, les parkinsoniens jeunes, dont le mouvement moteur et la pensée sont complètement bloqués, retrouvent leurs capacités et leur autonomie. Dans ce cas, modifier le comportement est formidable.

Cependant, il a aussi été observé, et c'est également mon expérience à l'hôpital de la Salpêtrière, qu'au début des traitements de ce type, il suffit d'une erreur de position des implants de l'ordre de quelques dixièmes de millimètres pour créer des troubles de l'humeur et, en particulier, des syndromes dépressifs qui répondent à la commande. À cet emplacement, si le courant est activé, la personne pleure et veut mourir ; si le courant est arrêté, la personne retrouve sa capacité de vivre. Il faut donc se poser la question : que signifie la capacité de modifier le comportement d'un individu et qui contrôle cette capacité ?

Qu'en est-il de la question de l'amélioration cognitive ? En laboratoire, il est possible d'améliorer certaines propriétés comme la mémorisation. Je suis sûr que dans cette salle vous seriez tous prêts à utiliser un petit procédé — un casque sur la tête et des écouteurs

dans les oreilles — qui vous permettrait de mieux retenir les informations importantes moyennant un petit choc électrique sur les tempes au moment précis où vous entendez ce que vous souhaitez retenir. Pour les élèves, qui font leur rentrée des classes aujourd'hui, quel formidable moyen d'apprendre ces devoirs de façon rapide et sans effort. C'est de la science-fiction, nous n'en sommes pas là, mais il est important de se demander ce qu'impliquerait cette amélioration cognitive si elle était au service de certains individus et non pour le bénéfice de tous.

Par ailleurs, l'impact de ces technologies sur les enfants est un aspect essentiel à garder à l'esprit, car leur cerveau est en plein développement et celui d'un adolescent est en ébullition, en réorganisation complète. Dans ce contexte, quel serait l'impact de ces technologies sur le cerveau des enfants et sur leur développement cognitif ?

Une expérience a été menée en Chine par une société américaine. Dans une classe, l'activité cérébrale des élèves était suivie pour observer leur état de vigilance en cours. Le professeur avait un rapport sur l'activité de chaque élève sur un écran, afin de savoir qui suivait et qui n'écoutait pas. Ensuite, pour rendre l'expérience plus intéressante et amusante, les parents recevaient sur leur smartphone le compte-rendu du degré d'attention de leur enfant au cours de la journée. Cet exemple fait réfléchir aux possibilités qui s'annoncent et au type de société vers lequel nous voulons aller.

Pour ce qui est des enfants différents des autres, les enfants autistes, dyslexiques, dyscalculiques, malentendants, une question se pose : demain, serons-nous capables d'accepter la différence si nous passons d'un modèle de cerveau à un cerveau modèle ? Faut-il rectifier, corriger, aligner tous les cerveaux sur un même fonctionnement modèle et, si oui, quelle sera la référence choisie ?

À partir de là, vous voyez que le développement des neurotechnologies, qui est merveilleux pour un grand nombre de maladies aujourd'hui sans solution, pose aussi des questions sur le fait de préserver notre intégrité physique et mentale, celle de notre cerveau et de son fonctionnement, celle de notre esprit, de notre identité personnelle — je vous ai parlé de la capacité à modifier le comportement d'un individu —, de notre liberté de pensée, et de nous préserver de la capacité de biaiser notre comportement, de porter atteinte à l'intimité, car ce que nous pensons est le dernier refuge de notre intimité.

L'accès aux neurotechnologies et à leurs effets bénéfiques est aussi une question de justice : comment ces technologies atteindront-elles les personnes qui en ont le plus besoin étant donné qu'elles sont extrêmement coûteuses ? Serait-il possible que des discriminations émergent à travers des biais algorithmiques ou qu'il y ait un mésusage du stockage de ces données et une réutilisation non autorisée ? Pour ce qui est des intérêts de l'enfant, comment préserverons-nous leur avenir ? Savons-nous exactement à quoi nous consentons en acceptant que des données cérébrales soient collectées ? En échange de ces informations, sommes-nous vraiment prêts à sacrifier notre intimité et notre vie privée, notamment pour ne pas avoir à utiliser le clavier ou l'ordinateur ?

C'est pour cela que le Comité international de bioéthique de l'UNESCO a souhaité reconnaître l'existence de neurodroits (droits du cerveau) — je vous incite à lire le rapport dans son entier⁶. Dans ce rapport, nous avons considéré qu'il ne s'agit pas là de droits

nouveaux. La liberté de pensée et de conscience sont des droits humains déjà inscrits dans la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne ou dans la Déclaration universelle des droits de l'homme. Ce sont des droits fondamentaux qu'il faut faire respecter dans le contexte tout particulier du développement des neurotechnologies. Il faut les repenser à l'aune et au regard de celles-ci.

Il faut donc que les différents États transforment ces droits implicites en droits explicites, en droits positifs. Des pays comme le Chili, par exemple, ont commencé à le faire, la France aussi, par le biais de ses lois de bioéthique, et l'Espagne est en train de travailler sur ces questions.

Il faut développer un cadre de bonnes pratiques aussi bien pour les scientifiques que pour les entreprises. L'OCDE a déjà émis des recommandations, dont la recommandation n° 457⁷, que je vais vous présenter immédiatement. Il faut qu'il y ait une information fiable pour les journalistes et, d'une façon générale, il faut que le public soit informé. C'est pourquoi je vous remercie de me donner l'occasion d'évoquer ces questions devant un large public.

Les principes clés de la recommandation n° 457 de l'OCDE incitent à :

- promouvoir l'innovation — ceci est essentiel pour répondre aux besoins de santé en particulier, mais aussi peut-être à des besoins d'éducation pour des enfants en difficulté ;
- promouvoir l'évaluation de la sécurité, de l'inclusivité et de la collaboration ;
- promouvoir la délibération sociétale — c'est ce que nous faisons ce soir, avec cette réunion ;

6 Rapport du CIB sur les questions éthiques soulevées par le développement des neurotechnologies 2021, Hervé Chneiweiss, Emily Cross, Mylène Deschênes. https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000378724_fre

7 Recommandation sur l'innovation responsable dans le domaine des neurotechnologies. <https://www.oecd.org/fr/science/recommandation-innovation-responsable-dans-le-domaine-des-neurotechnologies.htm>

- renforcer la capacité des organes de surveillance — la confiance n'interdit pas les contrôles ;
- protéger les données personnelles ;
- promouvoir une culture de la gestion — il a déjà été dit que la science n'est pas bonne ou mauvaise, elle est ce que nous en faisons ;
- anticiper les usages malveillants abusifs.

Je voudrais terminer cette brève conférence en vous rappelant un mot de Michel Foucault, un important philosophe français, qui dans l'un de ses tout derniers cours, en 1984, évoquait cette phrase de Socrate quand il va boire la ciguë : « Criton, nous devons un coq à Asclépios. Payez cette dette, ne la négligez pas. » (Platon, *Phédon*).

Pourquoi Socrate, le philosophe de la vie, demande-t-il à Criton, son élève préféré et le plus riche, d'aller sacrifier un coq au dieu de la guérison en remerciement alors qu'il va mourir ? Michel Foucault explique que, dans un autre passage — dans *Criton* et non dans *Phédon* —, Criton était venu proposer à Socrate de fuir Athènes ; or, s'il l'avait fait, il aurait fui son enseignement, il aurait renoncé à ses élèves, à son école et il aurait renoncé à lui-même. Michel Foucault dit : « il n'y a pas d'instauration de la vérité sans une position essentielle de l'altérité ».

Nous sommes humains parce que nous avons interagi depuis notre naissance avec d'autres humains. Nous sommes devenus humains dans les yeux de nos parents, dans nos interactions verbales avec eux puis avec d'autres adultes. L'on voit l'absence de certains éléments de développement dans le cas des enfants-loups lorsque ces interactions viennent à manquer.

Le grand risque de ces technologies — neurotechnologies et autres — est de croire à un individu surpuissant, qui, en perdant le contact avec les autres, perdrait son humanité.

Je terminerai par cette proposition foucaldienne de la biopolitique, que nous avons vécue avec l'ère de la COVID 19. Foucault nous dit qu'il existe des sociétés prémodernes, comme au Moyen Âge, où, pour contrôler la cité lors d'une épidémie, les gens sont parqués chez eux. Il s'agit du modèle de la quarantaine — ce que les Chinois ont fait à l'extrême lors de la crise de la COVID 19 avec une barrière et un gardien à chaque rue. Nous avons également régressé vers cet état, même s'il existait beaucoup de dérogations.

L'ère prémoderne se caractérise par le contrôle du territoire. Dans l'ère moderne, la médecine est basée sur les preuves et va chercher à contrôler les corps grâce aux paramètres que nous avons de la biologie : le sang, la pression artérielle, le sucre. En conséquence, des normes cherchent à contrôler les comportements pour maintenir le corps dans un certain état de santé.

Nous entrons aujourd'hui dans un nouvel âge de la biopolitique, avec des technologies émergentes (l'intelligence artificielle, les neurotechnologies et les données massives) où l'objectif n'est plus seulement de contrôler les corps et les comportements de l'extérieur, par la contrainte, mais, peut-être demain, de contrôler les comportements y compris de l'intérieur des êtres : de contrôler les pensées.

Pour rester une société libre, pour maintenir entre nous le dialogue et ne pas perdre cet élément essentiel qui fonde notre humanité, nous devons construire les instruments qui nous protègent de cette intrusion dans l'intime et qui nous permettent de rester humains, variés, changeants, surprenants.

Merci de m'avoir accueilli.

Per citar aquest article / Para citar este artículo / Pour citer cet article

CHNEIWEISS, Hervé, «Médecine et technologies émergentes : quels enjeux éthiques ?» [en línia], a: Universitat d'Estiu i Tardor d'Andorra (39a : 11, 12, 25, 26 set. 2023: Andorra la Vella). *La medicina al segle XXI, avenços i límits* = *La medicina en el siglo XXI, avances y límites* = *La médecine au XXI^e siècle, avancées et limites*. [en línia]. Andorra: Govern d'Andorra. Ministeri de Relacions Institucionals, Educació i Universitats. Universitat d'Estiu i Tardor d'Andorra, 2023 (978-99920-0-987-1) <<http://www.universitatestiutardor.ad/UEA2023>>

39a UNIVERSITAT D'ESTIU I TARDOR D'ANDORRA

Sessió del 12 de setembre del 2023

¿CUÁL ES LA CAUSA DE LAS ENFERMEDADES?

María A. Blasco

Directora científica del Centre Nacional d'Investigacions Oncològiques (CNIO), Madrid.

Directora científica del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid.

Directrice scientifique du Centre national de la recherche oncològiques (CNIO), Madrid.

Bona tarda!¹

Es un placer estar aquí con todos ustedes, aunque siento mucho que no pueda ser en persona. Aun así, espero igualmente que pueda entusiasmarles acerca de la importancia del estudio de por qué envejecemos para poder entender las enfermedades.

Lo que quiero manifestar al inicio de esta presentación es que la única manera de conocer y, por lo tanto, de poder diagnosticar, prevenir y curar la mayoría de las enfermedades que nos matan hoy en día es llegar hasta sus orígenes. A excepción de las enfermedades infecciosas —cuyo origen sabemos que puede ser un virus, una bacteria o algún otro agente transmisible—, el resto de enfermedades mortales son afecciones no transmisibles y tienen su origen en el proceso de envejecimiento de nuestras células, de nuestro organismo.

Así pues, podríamos decir que, para ser capaces de prevenir y remediar estas enfermedades de manera eficiente, tenemos que entender cómo se produce el envejecimiento de nuestras células. El alto porcentaje de personas mayores en las sociedades más avanzadas y la relación de estas enfermedades con el envejecimiento hacen imprescindible conocer su origen para prevenirlas y tratarlas eficientemente desde el momento en que aparezcan.

En definitiva, las enfermedades son la consecuencia de una causa común: el proceso de envejecimiento, el cual está determinado, en parte, por los genes, y por eso no todas las especies envejecen al mismo tiempo. Pero sabemos que, dentro de una misma especie, como, por ejemplo, la nuestra (*Homo sapiens sapiens*), los hábitos que adoptamos a lo largo de nuestra vida son casi o más importantes que los genes para determinar cuánto vive cada individuo. Aunque

en la mitad de las personas muy longevas puede haber un componente genético, se sabe que hasta los 70 años los hábitos de vida son más importantes casi que la genética, ya que tienen su incidencia en las causas moleculares del envejecimiento.

Por consiguiente, el objetivo es conocer cuáles son estas causas y qué es lo que provoca que nuestras células envejezcan, lo cual constituye el origen de todas nuestras patologías. Ello nos permitirá, sin duda, disponer de marcadores —lo que llamamos *biomarcadores*— que nos ayuden a identificar qué personas están en riesgo de desarrollar estas enfermedades de forma prematura. Sería muy importante saber qué personas están en riesgo, por su envejecimiento más acelerado, mucho antes de que aparezca la enfermedad y sea más complicado controlarla.

Al mismo tiempo, podríamos modular el envejecimiento de un organismo, o sea, hacer que envejezca mucho más tarde, pero eso no significa que vayamos a vivir más tiempo, envejeciendo durante más tiempo, que es lo que está ocurriendo actualmente. Ahora vivimos más que a principios de siglo, pero realmente envejecemos igual y el envejecimiento y las enfermedades siguen produciéndose. Lo que estoy diciendo es que se puede ralentizar el envejecimiento, es decir, hacer que una persona de 80 años tenga el aspecto de una de 40, o dicho de otro modo, parar el crecimiento molecular. Y precisamente esto es lo que se ha hecho en muchas especies animales y lo que estudiamos en mi grupo.

Así pues, no solo podríamos detectar con anticipación qué personas están en riesgo de desarrollar esas afecciones, sino también retrasar su aparición lo máximo posible. Con esto no solo evitaríamos muchísima enfermedad, sino también, una vez que haya aparecido un trastorno degenerativo y conozcamos su origen, corregiríamos el defecto y seríamos capaces de frenar su progresión.

¹ Texto elaborado a partir de la transcripción de la grabación de la conferencia.

Pero ¿cuáles son estas causas moleculares del envejecimiento? En un artículo muy influyente de 2013 que firmamos tres científicos españoles —Carlota Satín, Manuel Serrano y yo misma—, identificamos alguna de dichas causas. Una de ellas es el acortamiento de unas estructuras que protegen nuestro material genético, denominadas **telómeros**. Se ha hecho la analogía de que el telómero sería como el plástico que hay al final del cordón de un zapato. El cordón sería el ADN; el cromosoma, el material genético, y justo los plásticos del final serían los telómeros. Aparentemente, no tiene mucha importancia, pero sabemos que estos telómeros se van desgastando al mismo tiempo que nuestras células se multiplican para regenerar el organismo (lo que ocurre de forma constante). Cuando los telómeros se desgastan hasta una longitud crítica, ya no funcionan protegiendo nuestros cromosomas, que se vuelven pegajosos, inestables... y se desencadenan otras causas del envejecimiento. Con los telómeros cortos, las células madre no son capaces de regenerar los tejidos y se produce una serie de disfunciones celulares y moleculares y problemas en los órganos y tejidos que provocan la enfermedad, y, en última instancia, podemos decir, la muerte. Por lo tanto, identificamos este acortamiento de los telómeros como una de estas causas principales que está en el origen de muchas enfermedades del envejecimiento. Recientemente, a principios de este año, hemos revisado este trabajo y hemos añadido otras causas adicionales que se han ido descubriendo en los últimos 10 años.

De todas formas, seguimos considerando que el acortamiento de estos telómeros es una causa primaria y se produce inevitablemente con la edad, en cada uno de nosotros. De jóvenes, tenemos telómeros más largos que cuando vamos siendo mayores, y eso propicia la aparición de la enfermedad en edades avanzadas.

Pero ¿qué evidencia tenemos de que esto es así? Pues, por una parte, sabemos que hay personas que tienen mutaciones en una enzima que se llama **telomerasa**. La telomerasa es una máquina molecular capaz de alargar los telómeros. Es esencial para la vida porque, si no hubiera telomerasa, cada generación tendría telómeros más cortos y no se podrían mantener las especies. La telomerasa funciona cuando se forma el embrión y ahí resetea los telómeros, pero, desde el momento en que nacemos, los telómeros se empiezan a acortar.

Pues bien, si no tenemos una telomerasa normal, este reseteo de los telómeros ocurre de forma anómala y, por tanto, esos individuos concretos nacen con telómeros más cortos y van a desarrollar de manera prematura una serie de patologías asociadas al envejecimiento como consecuencia de la falta de regeneración de los tejidos. Es el caso de la fibrosis pulmonar, una enfermedad mortal que se produce cuando hay daño en el pulmón y este ya no se puede regenerar. No hay tratamiento posible, es progresiva y puede tener su origen en la presencia de estos telómeros cortos. Pero hay muchas otras enfermedades que se han asociado también a la presencia de telómeros cortos. Si no tenemos mutaciones en la telomerasa y somos “normales” para la telomerasa, nuestros telómeros se van a acortar igualmente, y esto es lo que puede proporcionarnos una información valiosa. Por ello, controlar su longitud se convierte en un buen biomarcador del proceso de envejecimiento celular en cuanto que ofrece datos para la predicción de enfermedades como el cáncer, de tipo cardiovascular, etc.

Así pues, la medición de los telómeros podría ayudarnos a identificar qué personas están en riesgo de contraer ciertas enfermedades de forma prematura debido a que sus telómeros se acortan más rápido de lo habitual.

¿Qué ocurre si los telómeros son muy cortos? En los años 90, durante mi estancia postdoctoral en el laboratorio de la doctora Carol Greider, en el Cold Spring Harbor Laboratory de Nueva York, aún no se sabía nada de eso. Así pues, mi proyecto fue intentar averiguar cuál era la importancia de los telómeros aislando el gen de la telomerasa (enzima capaz de alargar los telómeros) y generando ratones que no tuvieran telomerasa. Sin tener una certeza clara del resultado, descubrimos que los ratones que no tenían telomerasa presentaban telómeros cortos, suficientes para que envejecieran y contrajeran todo tipo de patologías. Era, por lo tanto, la primera vez que se demostraba que la telomerasa, por una parte, en un organismo como el de un ratón, era el gen encargado de mantener los telómeros, y, además, que los telómeros realmente eran esenciales para la estabilidad de los cromosomas y eran causales del proceso de envejecimiento, porque estos ratones envejecían más pronto.

Acabamos de decir que las células normales no tienen telomerasa y acortan sus telómeros, pero hay una única excepción cuando somos adultos: las células del cáncer. Cuando se forma un cáncer en nuestro organismo, aunque los telómeros cortos puedan estar en su origen, para que las células del cáncer crezcan y formen un tumor, y después puedan incluso invadir otros tejidos, necesitan reactivar la telomerasa y lo hacen de un modo aberrante. Podríamos decir, por ello, que las células del cáncer son inmortales o amortales, porque tienen esa capacidad de mantener sus telómeros que no tienen las células sanas normales. Y por eso también es muy interesante estudiar los telómeros desde el punto de vista del cáncer. De hecho, los ratones que creamos que no tenían telomerasa y que envejecían de forma prematura también eran resistentes al cáncer, porque, al no tener telomerasa, no se podían formar los tumores.

Es evidente que el hecho de que los telómeros sean muy cortos es suficiente para que se produzca el envejecimiento, pero, como prueba definitiva, queríamos ver cómo podíamos retrasar el envejecimiento; es decir, si creáramos un ratón que tuviera telómeros más largos, ¿viviría más? Y la respuesta resultó ser afirmativa. En 2018 mostramos, por primera vez, que se podía alargar la vida de un ratón adulto potenciando el gen de la telomerasa y, con ello, mantener los telómeros largos durante más tiempo. Con la misma edad, los ratones viejos que tenían los telómeros largos vivían más que los ratones normales y, además, su aspecto externo era también diferente. A los dos años, la mitad de estos ratones que tenían telómeros más largos (porque les habíamos suministrado telomerasa) estaban todavía vivos cuando el resto ya había muerto.

Hicimos esto modificando los genes del ratón, pero los genes de un humano no se pueden modificar. Por tanto, no sabíamos si este descubrimiento era algo universal. Para ello, iniciamos una colaboración con el Zoo Aquarium de Madrid, donde estudiamos pájaros y mamíferos, y también con un grupo de la Universidad de la célula que estudia la gaviota Audouin en el delta del Ebro, que no está en cautividad como los animales del zoológico. Y el trabajo ratificó que había un parámetro en común relacionado con la velocidad con que se acortaban los telómeros, lo cual determina la longevidad de todas las especies, tanto de mamíferos como de pájaros. De hecho, se podía ajustar a una función matemática, es decir, es como si pudiéramos expresar la vida en una función matemática que se llama “ley potencial” y, solo con medir la velocidad de acortamiento telomérico, podíamos predecir la longevidad de una especie. Por ejemplo, un elefante y un flamenco tienen la misma velocidad de acortamiento de sus telómeros y tienen la misma longevidad, aunque son especies muy distantes evolutivamente. El elefante está más

cercano genéticamente a un ratón, sin embargo, el ratón vive dos años y el elefante puede llegar a vivir 70, y esto es porque el ratón acorta sus telómeros unas 100 veces más rápido.

Por lo tanto, este hecho nos revela que el acortamiento de telómeros no solo determina el envejecimiento en humanos y en ratones, sino también que puede ser una propiedad bastante universal, por lo menos en todas las especies que se han estudiado hasta ahora, incluidas las que han sido objeto de estudio por parte de otros autores, en que también se cumple que la velocidad de acortamiento telomérico puede predecir la longevidad.

Con el fin de desarrollar una estrategia terapéutica (un tratamiento potencial para prevenir o para curar enfermedades una vez que aparezcan), desarrollamos un trabajo en colaboración con el grupo de Fàtima Bosch, experta en terapia génica basada en vectores denominados adenoasociados, de la Universidad Autónoma de Barcelona. La terapia génica también se podría llevar a cabo con partículas lipídicas, algo parecido a las vacunas del COVID, como la de AstraZeneca, que era un vector viral, o como las tipo Moderna o Pfizer, que utilizaban unas partículas lipídicas en las que se introducía el gen de la proteína del virus SARS-CoV-2. Pues, en nuestro caso, el gen que introducimos es el gen de la telomerasa en virus (o RNA) que no producen enfermedad, pero que van a infectar las células y a expresar la telomerasa.

Una vez creadas estas partículas virales con telomerasa, las inyectamos intravenosamente en ratones sanos de mediana edad (un año) o viejos (dos años). Y observamos que los ratones tenían telómeros más largos cuando envejecían y que se retrasaban no una, sino muchas patologías a la vez. Sabíamos que había mejor metabolismo, que la piel estaba mejor, que había menos declive cognitivo, que tenían menos osteoporosis, mejor coordinación neuromuscular y

también que presentaban menos cáncer, porque, aunque he dicho que el cáncer necesita la telomerasa para crecer, esta también es una enfermedad asociada al envejecimiento. Así pues, si hacemos que un ratón envejezca menos, también se retrasará la aparición de dicha enfermedad. El grupo de ratones de edad media llegó a vivir un 24 % más y el de dos años de edad llegó a vivir hasta un 13 % más. Por lo tanto, esto nos desvelaba que un solo tratamiento como este, que activaba la enzima capaz de alargar los telómeros, era suficiente para retrasar muchas patologías del envejecimiento y también, entre ellas, el cáncer.

Al envejecer más tarde, los ratones también vivían más. Y esto demostraría que los telómeros cortos realmente son una causa molecular del envejecimiento y, por consiguiente, origen de muchas enfermedades.

Pero el objetivo primario de estas investigaciones no es que nos tomemos telomerasa para vivir más años, sino comprobar el potencial de este tratamiento para poder curar enfermedades del envejecimiento. Así, en 2014 constatamos que tenía un efecto terapéutico en el infarto de miocardio; después, vimos que también tenía un efecto terapéutico en la anemia aplásica, que es cuando la médula ósea falla y ya no puede producir las células de la sangre (lo que también se ha asociado a telómeros cortos), y más recientemente hemos comprobado que tiene un efecto terapéutico en enfermedades bastante prevalentes, como la fibrosis pulmonar o renal. El caso concreto de la **fibrosis pulmonar** es de especial interés, porque es una de las secuelas de haber pasado el COVID, sobre todo la primera ola, cuando no estábamos vacunados y no había ningún tipo de defensa contra este virus. Pues bien, un porcentaje de pacientes se curaron de la enfermedad, pero les quedaron secuelas, algunas de ellas muy severas, como el desarrollo de fibrosis pulmonar. Se sabe que su

origen está en estos telómeros cortos porque se han encontrado familias que tienen mutaciones en telomerasa y desarrollan de manera prematura esta enfermedad, que consiste en que, cuando se dañan las células del pulmón, los telómeros se acortan y el pulmón no se puede regenerar. Esto va asociado al envejecimiento, pero también a la interacción entre el envejecimiento y la contaminación, el fumar o las radiaciones. Como acabo de decir, los telómeros cortos impiden que la célula se pueda regenerar y, en consecuencia, se produce el envejecimiento. En el caso del pulmón, al no poder regenerarse, se origina esta fibrosis, que es una especie de cicatriz en la que ya no hay células pulmonares funcionales, y llega a producirse la muerte. Los tratamientos actuales van a bloquear esta cicatrización, alivian pero no curan el origen, que es la presencia de telómeros cortos. Así, nuestro objetivo fue desarrollar un tratamiento curativo para la fibrosis pulmonar yendo a corregir el origen, que son estos telómeros cortos. Para ello, creamos unos ratones que tenían fibrosis pulmonar asociada a telómeros cortos, como los humanos. A unos los tratamos con placebo y, al suministrarles simplemente el vector viral vacío sin la telomerasa, todos progresaron a una fibrosis severa. Pero a los que aplicamos un solo tratamiento de esta terapia génica con telomerasa, la mitad quedaron completamente libres de fibrosis en sus pulmones y en los otros solo persistieron pequeñas zonas de fibrosis. Por consiguiente, advertimos que realmente podíamos curar a los ratones.

Tras este efecto terapéutico muy claro, verificamos que no solo la fibrosis, sino también los fenómenos que se habían descrito en el ámbito molecular y celular, asociados con el proceso de fibrosis en humanos, también se corregían en este modelo animal simplemente con esta terapia génica con telomerasa. En consecuencia, este puede ser un potencial medicamento basado en conocer por qué

envejecemos, y podría ayudar, como en este caso, a detener o curar la progresión de una enfermedad completamente degenerativa contra la cual no tenemos ningún tratamiento. O sea, básicamente, no sabemos cómo tratar ninguna enfermedad degenerativa del envejecimiento de manera eficiente, y podría ser la primera vez que se consiga cuando esto se aplique en humanos. El objetivo será, pues, curar una enfermedad degenerativa basada en el conocimiento de por qué envejecemos, aplicar la terapia génica con los genes humanos para curar pacientes con fibrosis pulmonar. Para ello, hemos creado una empresa que sale del CNIO y de la Universidad Autónoma de Barcelona, que se llama Telomere Therapeutics, donde participa también el CDTI, que es un organismo del Gobierno español para invertir en nuevas compañías. La idea es llevar esa terapia génica con telomerasa a pacientes con fibrosis pulmonar y también anemia aplásica y otras enfermedades que se han asociado con la presencia de telómeros cortos.

De hecho, una de estas enfermedades, parecida a la anterior, es la fibrosis renal. Cuando el riñón no se puede regenerar, produce una cicatriz y la única manera de tratarlo es o bien con un trasplante renal, o bien con diálisis sin riñón. Es una enfermedad muy prevalente, cuyo origen descubrimos en 2021, y está igualmente en los telómeros cortos. Ahora estamos estudiando si la activación de telomerasa en fibrosis renal puede ser también una manera de curar a los pacientes que tienen dicha enfermedad.

Por último, como ya he comentado anteriormente, me gustaría centrarme en las secuelas de la enfermedad COVID-19, producida por el virus SARS-CoV-2 —el famoso coronavirus—, y una de las más prevalentes es la fibrosis pulmonar. Ya dije que esto pasaba sobre todo en la primera ola y ahora ya es más difícil que ocurra. Estas secuelas se daban en pacientes que tenían sus pulmones básicamente

destruidos después de la infección por COVID, y no se podían regenerar por la presencia de telómeros cortos. Esto explicaba la severidad de esta enfermedad, que aumentaba según la edad avanzada del paciente. Esto no ocurre con la gripe, que puede matar a personas de distintas edades, incluso a niños. En cambio, con el COVID, claramente había un componente de envejecimiento, porque, conforme aumentaba la década de vida, aumentaba la mortalidad. Y ello se explicaba con nuestra hipótesis de que los telómeros se acortan a medida que envejecemos. Así pues, cuando el virus infecta y mata células en el pulmón, este no puede regenerarse debido a que los telómeros son cortos. En apoyo a esta hipótesis, nuestro grupo, que había conseguido sangre de pacientes de COVID, fue de los primeros en publicar el tamaño de los telómeros de estos pacientes según su gravedad. Al mismo tiempo, se publicó un trabajo parecido en Bélgica. Todo esto, en medio de la pandemia, cuando todavía no estábamos confinados. Gracias al hospital de campaña de Madrid, donde no había pacientes tan severos ni tan graves, y los médicos podían recoger esta sangre, conseguimos analizar los telómeros. Comprobamos que los enfermos con una patología más grave tenían también los telómeros más cortos en sangre, lo cual apoyaba esta hipótesis de que realmente los fenómenos cortos interactuaban de alguna manera con el virus para hacer que la enfermedad fuera más o menos severa.

Ahora hemos centrado nuestro estudio directamente en el pulmón, en colaboración con el Hospital Marqués de Valdecilla de Santander, que nos ha permitido tener acceso a biopsias de pulmón de pacientes con cáncer de pulmón que han tenido o no COVID. Al observar la zona del pulmón sana (que no tiene cáncer), que se puede obtener también en una biopsia, descubrimos que aquellos pacientes que habían sufrido COVID presentaban telómeros más cortos así como

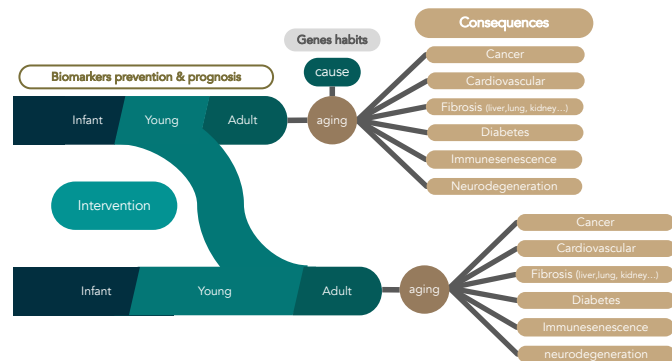
signos de fibrosis pulmonar. Esto lo medimos con los marcadores de fibrosis pulmonar, como Sirius Red o la tinción tricrómica de Masson, o la activación de los fibroblastos que producen estas cicatrices. Por lo tanto, había una correlación entre COVID y fibrosis en estas muestras que pudimos conseguir de pacientes humanos, y se observó que la fibrosis se da en un porcentaje mayor cuanto menores son los telómeros en estos pulmones. Ello corrobora nuestra hipótesis de que la enfermedad tiene un componente de envejecimiento que puede estar determinado también, en parte, por la presencia de estos telómeros cortos —por lo menos, en algunos pacientes— así como por el hecho de que estas personas que se han quedado con fibrosis pulmonar como secuela del COVID podrían beneficiarse de esta estrategia de terapia genética de activación de telomerasa que hemos desarrollado en mi grupo, en colaboración con el grupo de Fátima Bosch, y que se está llevando a la clínica a través de la compañía Telomere Therapeutics.

Para resumir esta conferencia, quiero mencionar de nuevo que en mi grupo hemos estado trabajando para intentar encontrar cuáles son las causas moleculares de las enfermedades que nos matan hoy en día. Y una de estas, que puede explicar muchas enfermedades, es el acortamiento de los telómeros, algo que ocurre asociado al proceso de la vida y a la multiplicación de nuestras células para regenerar los tejidos. Y termino presentando a la gente de mi grupo de investigación y a Fátima Bosch, con la que hemos desarrollado los vectores de terapia génica.

Muchas gracias.

Biological aging The origin of many diseases

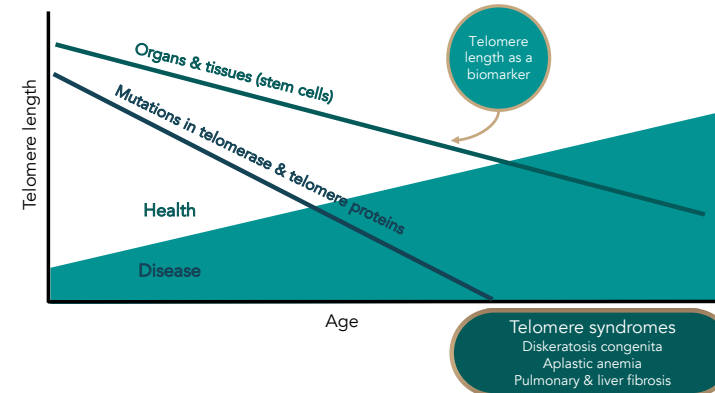
cn̄io BASIC
RESEARCH



El envejecimiento, origen de muchas enfermedades

Short telomeres Cause of age-related diseases

cn̄io BASIC
RESEARCH



El acortamiento de los telomeros, la causa de las enfermedades relacionadas con el envejecimiento

The Hallmarks of Aging

cn̄io BASIC
RESEARCH



López-Otín, Blasco, Partridge, Serrano & Kremer, Cell (2023)

The Hallmarks of aging: los hitos del envejecimiento

Per citar aquest article / Para citar este artículo / Pour citer cet article

BLASCO, María A., «¿Cuál es la causa de las enfermedades?» [en línea], a: Universitat d'Estiu i Tardor d'Andorra (39a : 11, 12, 25, 26 set. 2023: Andorra la Vella). *La medicina al segle XXI, avenços i límits* = *La medicina en el siglo XXI, avances y límites* = *La médecine au XXI^e siècle, avancées et limites*. [en línea]. Andorra: Govern d'Andorra. Ministeri de Relacions Institucionals, Educació i Universitats. Universitat d'Estiu i Tardor d'Andorra, 2023 (978-99920-0-987-1) <<http://www.universitatestiutardor.ad/UEA2023>>

39a UNIVERSITAT D'ESTIU I TARDOR D'ANDORRA

Sessió del 25 de setembre del 2023

POUR UNE APPROCHE MODERNE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Bruno Dubois

Cap del Departament de Malalties Cognitives i Conductuals de l'Hospital de la Pitié-Salpêtrière, París.

Jefe del Departamento de Enfermedades Cognitivas y del Comportamiento en el Hospital de la Pitié-Salpêtrière, París.

Chef du Service des maladies cognitives et comportementales à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

Je suis très heureux d'être parmi vous pour parler de la maladie d'Alzheimer.¹

Pour commencer, j'aimerais poser une question au public : qui ne s'est jamais plaint de sa mémoire ?

Que ceux qui ne se sont jamais plaints de leur mémoire lèvent le doigt : personne.

La majorité se plaint donc de sa mémoire, ce qui définit la normalité. Nous pouvons donc dire qu'il est normal de se plaindre de sa mémoire ; ne pas se plaindre de sa mémoire serait anormal.

Nous sommes tous conscients du fait que la perte de mémoire est un phénomène banal, naturel, normal et, pourtant, nous sommes inquiets. Si un certain nombre d'entre vous sont là, c'est parce qu'ils sont inquiets et voudraient être rassurés.

Je vais essayer de vous expliquer la difficulté qu'il y a à distinguer cette plainte de perte de mémoire et la maladie d'Alzheimer. Vous allez voir que ce n'est pas simple.

Je voudrais vous illustrer cette difficulté à partir de l'observation d'une patiente que j'ai vue en consultation, il y a maintenant un certain nombre d'années.

J'ai reproduit verbatim ce qu'elle m'avait dit et ce qu'elle avait écrit sur un papier : « Je ne sais plus compter mentalement, j'oublie ce que je viens de faire, je rentre souvent dans une pièce sans savoir ce que je viens y chercher, je donne rendez-vous à ma fille, je lui dis : j'arrive. Je n'y vais pas. Lorsqu'elle me rappelle, j'avais totalement oublié le rendez-vous et sa raison. Je ne reconnais plus un document que j'ai rédigé. Je ne me souviens plus de ce que j'ai fait la veille.

1 Texte issu de la transcription de l'enregistrement audiovisuel de la conférence.

Je ne sais plus si j'ai répondu à un courrier. Au cours d'un trajet proche du domicile, j'oublie où je vais. Je fais parfois des fautes d'orthographe aberrantes. »

Quand vous entendez cela, vous vous dites que vous êtes probablement face à un cas de maladie d'Alzheimer. Le paradoxe est que cette dame avait des performances absolument normales dans son bilan de mémoire, et c'est justement ce qui m'a intéressé. Nous sommes là devant un problème qui est complexe et qui consiste à faire la part des choses entre la plainte et la pathologie.

À partir de cette observation, j'ai fait faire un travail qui consistait à demander aux patients d'autoévaluer leur mémoire.

« J'oublie tout : est-ce grave ? »

D'un côté, nous avons le score de plainte de sujets qui ont une dépression avec des performances cognitives normales, puisqu'ils ont un score de MMS de 29 sur 30 (le « thermomètre » de la cognition). Dans ce cas, le score de plainte est très élevé.

D'un autre côté, en posant les mêmes questions à des malades d'Alzheimer avec une forme un peu avancée de la maladie (leur score au MMS était de 20 sur 30), nous obtenons un score de plainte de perte de mémoire très bas.

En effet, généralement, les patients qui ont une maladie d'Alzheimer ne se plaignent pas, ce qui m'avait fait dire à l'époque cette fameuse phrase : « Plus on se plaint de sa mémoire, moins on a de risques d'avoir une maladie d'Alzheimer ». Quand je dis cela, généralement, je sens une détente perceptible dans la salle.

Ainsi, l'un des premiers travaux que nous avons eu à faire a été de différencier les troubles de l'attention des troubles de la mémoire,

car ce dont nous nous plaignons, ce n'est pas de notre mémoire, mais de notre capacité à fixer l'information.

Différencier : troubles de l'attention et de la mémoire

Les trois étapes nécessaires pour être capable de restituer une information qui est livrée sont les suivantes :

- **Première étape - La saisie de l'information** : l'enregistrement est une étape fondamentale : il faut d'abord que vous saisissiez l'information. Le système perceptif visuel et auditif intervient, et il faut être concentré. Si vous êtes déprimé ou fatigué, si vous prenez certains médicaments qui peuvent interagir avec votre capacité attentionnelle, vous n'allez pas bien fixer l'information. Ce que nous allons alors envoyer à la banque du cerveau ne sera pas de très bonne qualité : la fatigue, la dépression ou le vieillissement perturbent ce processus, et c'est à cette étape que nous sommes fragiles.
- **Deuxième étape - Le stockage** : une fois que l'information est saisie, elle est envoyée comme un ballon de rugby vers l'hippocampe, qui est la porte qui ouvre la « banque » du cerveau. Quand vous avez une maladie de l'hippocampe, l'information n'est pas stockée dans le cerveau, même si elle a bien été saisie. C'est cela la maladie d'Alzheimer. Les malades perçoivent l'information, mais ils ne la gardent pas.
- **Troisième étape - La restitution** : l'information a été perçue et elle est dans le cerveau. Pour aller la récupérer, il faut activer des stratégies qui dépendent d'une partie du cerveau qui s'appelle le lobe frontal, également sensible à la fatigue, à la dépression et surtout au vieillissement. C'est ce que l'on appelle, le syndrome du bout de la langue : « Je sais que je sais, ça va me revenir ».

De ces trois étapes, pour schématiser, nous pouvons dire qu'au stade de la saisie, les difficultés sont dues à la dépression, au stade du stockage, elles sont liées à la maladie d'Alzheimer et au stade de la récupération, elles sont liées au vieillissement.

Les médecins doivent donc faire la part des choses. Pour cela, il existe des tests permettant de distinguer la plainte de mémoire de la perte de mémoire. La plainte amnésique est banale. Sur le moment, nous ne faisons pas attention aux choses banales et c'est pour cette raison que nous avons l'impression d'avoir des troubles de la mémoire. En revanche, nous nous souvenons d'un anniversaire et de la fête familiale qui a eu lieu. Or, un patient malade d'Alzheimer ne s'en souviendra pas parce que l'information n'est pas rentrée dans le cerveau en raison d'un trouble de la capacité de stockage.

Si nous oublions les choses banales, ne nous en préoccupons pas ; en revanche, le fait d'oublier un élément qui a une vraie signification pour nous est évidemment plus inquiétant.

La maladie du siècle : pourquoi ?

Récemment, j'ai publié un livre : *Alzheimer, la vérité sur la maladie du siècle*. J'ai choisi ce titre parce que cette maladie est la conséquence de l'allongement de la vie. Celui-ci est une victoire car, il y a deux siècles, l'espérance de vie était de 40 ans en moyenne en raison des guerres et des infections dues au manque de développement de la médecine. Aujourd'hui, l'espérance de vie est en moyenne de 80 à 85 ans. Cela est dû à plusieurs facteurs : la surveillance médicale, la ceinture de sécurité, l'absence de guerre, etc.

Ce prolongement de la vie est aussi un défi pour nos sociétés, car nous allons tous vers l'âge où cette maladie est naturellement fréquente : une petite fille qui naît aujourd'hui a une espérance de vie de 90 ans ; or, elle a quatre chances sur dix d'avoir la maladie d'Alzheimer.

À l'origine, le Dr Alzheimer a décrit la maladie chez une femme qui avait 52 ans quand elle est venue dans son service. C'était une

maladie considérée comme rare et attribuée à des patients de moins de 65 ans. Ensuite, en 1976, un médecin américain s'est aperçu que cette maladie était la même que celle observée chez les personnes âgées sous le nom de démence sénile ou gâtisme. Effectivement, il s'agit de la même maladie dans la mesure où ce sont les mêmes symptômes, les mêmes lésions dans le cerveau, les mêmes anomalies biochimiques que nous observons, si ce n'est qu'elle débute beaucoup plus tard. À partir de ce moment, la démence sénile a été englobée dans les « maladies d'Alzheimer » et est passée d'un statut de maladie rare, quasiment exceptionnelle, touchant les moins de 60 ans, à celui de maladie extrêmement fréquente.

Pourcentage de la population âgée de plus de 60 ans

L'on considère qu'il y a probablement de l'ordre de 1,3 million de patients touchés en France et ceci est devenu un problème majeur de santé publique étant donné le vieillissement de la population générale dans les pays développés. Or, il s'agit d'un phénomène mondial (illustration) : en 2012, l'Amérique, l'Europe, l'Australie et le Japon avaient une population âgée de plus de 60 ans qui représentait 20 %. En 2050, l'ensemble des pays aura une population âgée de plus de 60 ans de plus de 30 %, à l'exception de l'Afrique et de l'Inde.

La maladie d'Alzheimer

À l'origine, la détection de la maladie est le fruit de la rencontre entre le Dr Alzheimer et la patiente Auguste D. de 52 ans. Pendant cinq ans, le médecin suit la patiente (1901-1906) et à son décès, il établit une relation entre les symptômes cliniques et l'observation du cerveau. Sur le plan clinique, il décèle des troubles cognitifs

(mémoire, compréhension), des troubles psychiatriques et du comportement (agitation, agressivité, paranoïa, hallucinations). Il fait alors le rapprochement entre l'ensemble de ces symptômes et les lésions amyloïdes (dépôts d'une substance amyloïde dans le cerveau) et la modification des neurones (lésions Tau).

Au-delà du fait qu'il décrit une nouvelle maladie, la description que fait Aloïs Alzheimer est très importante parce que pour la première fois, l'on rattache des désordres mentaux au cerveau et au cortex cérébral. Jusque-là, il y avait un mystère concernant les mécanismes des hallucinations. Or, dans cette description, il va rattacher une désorganisation mentale à des lésions dans le cortex cérébral.

Classiquement, c'est une « démence »

Étant donné qu'ils n'avaient pas accès au cerveau des patients, pendant un siècle, les médecins vont être très gênés pour faire le diagnostic, car ils ne voient que des symptômes et n'ont pas accès à la preuve de ces lésions. Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer sera alors posé de façon très approximative : « probable Alzheimer ». Ce n'est que dans les formes un peu avancées que les médecins vont s'engager. Ils vont attendre que les gens atteignent le stade de démence. En médecine, la démence a une signification très précise : il s'agit d'une personne qui est dépendante dans toutes les activités de la vie quotidienne (les transports, la prise des médicaments, le budget, etc.).

Pendant tout le xx^e siècle, le diagnostic sera fait sur la présence d'un syndrome dementiel et, par élimination des autres causes potentielles, l'on déterminera qu'il s'agit d'une démence de type Alzheimer.

Information 1 : L'histoire naturelle est maintenant connue

Depuis une vingtaine d'années, il y a eu des progrès considérables et le profil de cette maladie a totalement changé. Tout d'abord, l'histoire naturelle des lésions est maintenant connue : elles commencent au niveau de l'hippocampe pendant un certain temps. Ensuite, les lésions se diffusent en avant vers les régions frontales, pour après intéresser l'ensemble du cerveau. Ceci a été démontré grâce à des examens neuropathologiques.

Longtemps, la maladie d'Alzheimer se manifeste comme une démence amnésique progressive ; le syndrome amnésique est inaugural, lié à l'atteinte précoce des formations hippocampiques : c'est la phase prodromale.

La deuxième étape de la maladie suppose la diffusion des lésions à l'ensemble du cerveau avec l'apparition d'autres troubles :

- du jugement et apathie (syndrome dysexécutif),
- du langage (manque de mots),
- des gestes programmés (apraxie),
- de la reconnaissance des visages ou objets (agnosie),
- du comportement et du caractère.

Ce processus va peu à peu retentir sur l'autonomie du patient : c'est la phase démentielle.

La première contribution a donc été de constater qu'il s'agit d'un profil relativement homogène, qui commence par des troubles de la mémoire.

Information 2 : Les lésions peuvent être maintenant identifiées *in vivo*

Deuxièmement, depuis 2005, il est possible de visualiser les lésions dans le cerveau des patients. Depuis 2005, nous pouvons visualiser

les lésions dans le cerveau des patients grâce notamment aux PET-scan. Une substance est injectée, qui vient se fixer spécifiquement sur les lésions de la maladie. Cet examen est en cours uniquement dans le cadre de la recherche, c'est pourquoi, pour la détection chez les patients en pratique clinique, nous réalisons actuellement une ponction lombaire. Le liquide céphalo-rachidien permet, en effet, de savoir ce qui se passe dans le cerveau car on y retrouve les lésions amyloïdes et Tau. Les chercheurs travaillent maintenant à la détection des lésions dans le sang grâce à des examens de très haute technologie, qui ont une sensibilité incroyable pour des concentrations extrêmement faibles, car il existe une corrélation entre la présence de la protéine Tau dans le sang, sa concentration dans le liquide céphalo-rachidien et la présence de lésions dans le cerveau.

Je vois venir ce moment où nous pourrions confirmer peut-être le diagnostic de maladies d'Alzheimer simplement par une prise de sang. Je vous expliquerai les réserves qui existent à cet égard, mais cela montre l'étendue des avancées dans ce domaine.

Information 3 : Les biomarqueurs améliorent le diagnostic

Avec ces moyens, nous améliorons le diagnostic et disposons de l'entité clinicobiologique en plus de l'entité clinicopathologique. Ce biomarqueur est ainsi un succès fantastique, car il nous permet d'affirmer le diagnostic et de mesurer l'efficacité des médicaments sur les lésions.

Information 4 : Ils mesurent l'effet des traitements en développement

Trois derniers médicaments sont actuellement en développement (Donanemab, Lecanemab, Aducanumab). Pour connaître leur efficacité, les lésions amyloïdes sont mesurées à l'entrée puis après 18 mois de traitement. L'on constate que 80 % des lésions sont

nettoyées. Malgré tout, il n'y a pas d'effet clair sur les symptômes des patients. Cet échec relatif s'explique par le fait que les essais ont été menés sur des patients très avancés dans leur maladie.

C'est là que la description de la phase prodromale devient intéressante. Les chercheurs se sont dit qu'ils allaient peut-être pouvoir étudier ces médicaments chez des patients plus précoces, avant que les lésions n'entraînent des dégâts tels qu'il n'est plus possible d'espérer la moindre amélioration.

Information 5 : Le Lecanemab ralentit la progression de la maladie

En effet, les chercheurs ont pu vérifier que le Lecanemab ralentit la progression de la maladie. Il ne s'agit pas encore d'une victoire complète, loin de là, car il n'arrête pas la maladie et n'améliore pas les symptômes : il ne fait que ralentir le processus.

C'est un nouveau concept : le ralentissement. Comme pour le cancer, on ralentit, on retarde, mais cela ne veut pas dire que l'on guérit.

Quand les malades prendront ces médicaments, leur état va continuer à s'aggraver. Il faudra alors expliquer qu'il s'aggraverait certainement moins vite que s'ils ne prenaient pas de médicaments. Étant donné les résultats visibles sur la courbe, nous pensons que ces médicaments vont avoir tout de même une amplitude d'effet beaucoup plus intéressante qu'actuellement. Nous commençons donc à avoir des médicaments qui nettoient les lésions et qui ralentissent la progression des symptômes. Nous sommes sur la bonne voie.

Information 6 : les lésions précèdent les symptômes

Ce résultat est incroyable et c'est un nouveau concept. Des collègues américains, notamment Andy Batman, ont suivi des patients avec une forme génétique de la maladie d'Alzheimer, qui vont

formellement développer la maladie puisqu'ils ont une mutation. Or, ces chercheurs ont montré que 15 ans avant l'apparition des symptômes, les patients ont déjà des dépôts de lésions amyloïdes et une augmentation de la concentration de la protéine Tau dans le liquide céphalo-rachidien.

Cela signifie que 15 ans avant les symptômes, ces patients ont déjà les lésions et, par conséquent, que des gens normaux pourraient éventuellement demander une enquête et faire une prise de sang pour savoir s'ils font partie de gens normaux qui ont les lésions.

Concept de stade préclinique

Apparaît ainsi un troisième stade. Je vous ai parlé au départ du stade de démence, ensuite j'ai introduit un deuxième stade qui est le stade prodromal — c'est-à-dire un stade où la personne est malade mais n'a pas encore de démence, seulement un syndrome amnésique inaugural.

Maintenant, je vous introduis un troisième stade, qui est le stade préclinique — c'est-à-dire un stade antérieur aux symptômes, qui est relié à la maladie par la présence des biomarqueurs.

Il est intéressant de se focaliser sur ce stade préclinique pour essayer de savoir s'il est possible d'agir sur celui-ci, de retarder l'entrée dans la maladie. Cela suppose deux prémisses : démontrer qu'il est possible d'avoir des actions préventives et démontrer que la présence des biomarqueurs induit formellement la survenue de la maladie. En d'autres termes, les biomarqueurs sont une signature de la présence des lésions, mais un résultat positif des biomarqueurs indique-t-il formellement que la personne va développer la maladie ?

Ces deux questions sont fondamentales.

Facteurs protecteurs du vieillissement cognitif

Il existe effectivement des facteurs qui peuvent avoir un certain rôle protecteur sur le vieillissement cognitif. Si nous identifions les personnes ayant ces biomarqueurs, elles pourraient peut-être bénéficier de ces facteurs protecteurs :

- prise en charge des facteurs de risque vasculaire ;
- activité physique et marche ;
- nutrition équilibrée ;
- bon état sensoriel ;
- activités stimulantes ;
- interaction sociale.

Il faut éviter les facteurs de risque vasculaire parce qu'ils peuvent avoir des conséquences sur le fonctionnement cérébral. L'on est en train de démontrer que l'activité physique est bonne pour tout, y compris pour la mémoire. Ensuite, concernant la nutrition équilibrée, le fameux régime méditerranéen serait également assez positif. Il ne faut pas négliger l'ouïe, car, comme nous l'avons vu, il faut bien enregistrer l'information pour la mettre en mémoire. Si vous avez des problèmes d'ouïe, vous n'enregistrez pas bien l'information et elle ne rentrera pas bien dans le cerveau. Enfin, l'interaction sociale est essentielle (rencontrer des gens, participer à des conférences) parce qu'elle permet de rencontrer d'autres personnes et apporte beaucoup plus d'informations que faire un sudoku. Celui-ci est juste une technique qui ne fait qu'activer le même système, alors que l'interaction sociale, ce sont des visages qui évoquent des souvenirs et ainsi de suite. Il faut comprendre que le cerveau est comme une machine à traiter de l'information, il faut lui en apporter en permanence.

Suivi sur sept ans de sujets âgés normaux amyloïdes positifs

Deuxième question : le fait d'avoir des lésions détermine-t-il formellement que la personne va développer la maladie ?

Pour essayer de répondre à cette question, j'ai fait un travail il y a quelques années à l'hôpital de la Salpêtrière et j'ai suivi pendant plusieurs années des gens normaux, un peu âgés, qui ont accepté de passer de nombreux tests répétés pendant le suivi (PET-scans, ponctions lombaires, etc.). Sur les 320 sujets, 88, c'est-à-dire 28 %, étaient amyloïdes positifs au PET-scan et avaient donc les lésions de la maladie d'Alzheimer. Ils avaient 76 ans en moyenne. Sept ans après, à 83 ans, seules 16 de ces 88 personnes ont développé la maladie ; les 72 autres sont restées stables sans aucun signe de la maladie.

Cela signifie que la réponse est beaucoup plus compliquée : la présence des lésions est nécessaire, mais n'est peut-être pas suffisante ; il existe d'autres facteurs qui interviennent et il va falloir les prendre en compte pour essayer, dans l'avenir, de prédire le risque chez des personnes comme vous et moi.

Pourquoi ? Je n'ai pas la solution. Mais ce qui m'a intéressé dans ce travail a été de constater des différences dans l'activité électrique à l'EEG des sujets amyloïdes positifs et négatifs sur une période de trois ans successifs. Pour ceux qui étaient négatifs, l'électroencéphalogramme avait le même aspect sur toute la période ; en revanche, sur les amyloïdes positifs, il y avait une modification de l'activité électrique, comme si finalement se mettaient en place des mécanismes de compensation visant à maintenir la fonction, alors même qu'il y avait une altération de la structure. Pour maintenir son fonctionnement cognitif optimal, le cerveau est donc capable de mettre en place des mécanismes de résilience cérébrale.

Je milite donc maintenant pour des centres de prévention du vieillissement cognitif, car, comme je l'indique dans un article récent dans l'*Express*, « l'avenir est à la prévention ».

Le projet est de dire : la maladie d'Alzheimer est un problème de santé publique — un million de personnes aujourd'hui, 2 millions en 2040.

Deuxièmement, nous avons des marqueurs de diagnostic dans le liquide céphalo-rachidien, à l'imagerie et, bientôt, dans le sang.

Troisièmement, nous avons montré que des stratégies de prévention sont efficaces et permettent malgré tout d'avoir, par rapport à la moyenne, un effet positif de toutes ces cohortes de prévention.

Enfin, quatrièmement, les traitements arrivent. Mon idée, concernant les traitements de la maladie d'Alzheimer, étant donné que les médicaments éliminent 80 % des lésions, est de traiter les personnes à risque. Encore faut-il déterminer le risque et tout l'enjeu est là.

Pour moi, dans l'avenir, il faudra suivre des sujets, qu'il s'agisse de patients au stade précoce, de patients à risque — parce qu'ils seront amyloïdes positifs ou parce qu'ils auront des lésions tout en étant normaux — ou de sujets contrôle.

Il s'agira de suivre ces cohortes et de voir comment les sujets évoluent. Nous aurons des bases de données et nous pourrons, à partir de là, élaborer des algorithmes de prédiction. Nous pourrons dire, par exemple, « si le sujet a plus de 65 ans, s'il a eu dans sa famille un grand-père qui a été malade, s'il est positif, il a 80 % de risque de développer la maladie dans les six mois » ou bien « il a 20 % de risque ou aucun ». Une fois que cette recherche sera complétée et que nous aurons les algorithmes de prédiction, nous pourrons les utiliser dans des structures de prévention.

Nous accueillerons alors dans des « centres de prévention du déclin cognitif » des gens normaux qui voudront évaluer leur risque personnalisé. À partir des algorithmes de prédiction que nous aurons élaborés à l'aide des cohortes prises en charge, nous pourrons faire ce que nous appelons des interventions ciblées. Celles-ci consisteront à agir sur les facteurs de risques modifiables éventuellement isolés, ou bien à utiliser les médicaments que nous allons maintenant développer, chez des sujets âgés normaux mais à haut risque de développer la maladie. Je me bats beaucoup avec mes collègues américains, qui considèrent aujourd'hui que tout sujet qui est biomarqueur positif a la maladie d'Alzheimer. Je dis non. Ils n'ont pas la maladie d'Alzheimer, ils sont à risque de développer la maladie. Ceci a deux implications différentes : premièrement, il ne faut pas dire aux gens qu'ils ont la maladie d'Alzheimer s'ils sont normaux et, deuxièmement, il ne faut pas considérer ces gens comme ayant la maladie et les traiter avec des médicaments qui sont potentiellement dangereux alors qu'ils ne développeront peut-être jamais la maladie.

L'on est ainsi parti de la description du Dr Alzheimer d'une maladie rare dont le diagnostic n'était que pathologique ; ensuite, après une période je dirais de glaciation tertiaire, sont arrivés ces biomarqueurs qui ont complètement révolutionné l'approche de cette maladie en permettant le diagnostic précoce à la phase prodromale et en permettant un diagnostic encore plus précoce chez des sujets asymptomatiques à risque. Ils ont permis de montrer l'efficacité des médicaments qui nettoient les lésions du cerveau et permettent d'espérer que ces médicaments pourront être utilisés chez ces sujets à risque.

Le grand intérêt de tout ceci est de dire que la maladie d'Alzheimer est certainement une maladie du siècle, mais que la solution passerait peut-être par la prévention, grâce à un certain nombre

d'interventions comme celle que je vous ai montrée, mais qui, à mon avis, auront un effet marginal, alors que celles qui seront réellement efficaces seront les médicaments dont le pouvoir de *clearance* est absolument extraordinaire. Je pense qu'ils seront la solution.

Encore faudra-t-il repérer les gens qui pourront bénéficier de ces médicaments — c'est-à-dire des sujets à haut risque de développer cette maladie. Je ne voudrais pas que des personnes soient traitées pendant 20 ans avec des médicaments potentiellement dangereux pour une maladie qu'elles ne développeront peut-être jamais. Je vous rappelle qu'à 83 ans, sur mes 88 sujets, seuls 16 avaient développé la maladie et 72 ne l'avaient pas.

Je vous remercie de votre attention.

Per citar aquest article / Para citar este artículo / Pour citer cet article

DUBOIS, Bruno, « Pour une approche moderne de la maladie d'Alzheimer » [en línia], a: Universitat d'Estiu i Tardor d'Andorra (39a : 11, 12, 25, 26 set. 2023: Andorra la Vella). *La medicina al segle XXI, avenços i límits* = *La medicina en el siglo XXI, avances y límites* = *La médecine au XXI^e siècle, avancées et limites*. [en línia]. Andorra: Govern d'Andorra. Ministeri de Relacions Institucionals, Educació i Universitats. Universitat d'Estiu i Tardor d'Andorra, 2023 (978-99920-0-987-1) <<http://www.universitatestiutardor.ad/UEA2023>>

39a UNIVERSITAT D'ESTIU I TARDOR D'ANDORRA

Sessió del 26 de setembre del 2023

DESPLEGAMENT ÈTIC DE LA ROBÒTICA ASSISTENCIAL PER A UN ENVELLIMENT SALUDABLE I SOSTENIBLE

Carme Torras

Professora d'investigació a l'Institut de Robòtica i Informàtica Industrial (CSIC-UPC),
on dirigeix un grup de recerca en robòtica assistencial, Barcelona.

Profesora de investigación en el Instituto de Robótica e Informática Industrial (CSIC-UPC),
donde dirige un grupo de investigación en robótica asistencial, Barcelona.

Professeur de recherche à l'Institut de Robotique et Informatique industrielle (CSIC-UPC),
où elle dirige une équipe de recherche en robotique assistancielle, Barcelone.

En les dues sessions anteriors s'ha parlat de l'envelliment des del punt de vista mèdic i farmacològic; avui en parlarem des del punt de vista tecnològic. Veurem quines tecnologies poden ajudar els cuidadors a tenir cura de les persones grans d'una manera saludable i sostenible en un context d'augment constant d'aquesta part de la població¹.

La recerca que exposaré l'hem duta a terme a l'Institut de Robòtica i Informàtica Industrial, un centre mixt del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC) i la Universitat Politècnica de Catalunya (UPC) on treballem cent vint investigadors a més del personal d'administració i serveis.

En el nostre grup de recerca, anomenat Grup de Percepció i Manipulació Robotitzada, ens dediquem a la robòtica assistencial i desenvolupem prototips per ajudar persones que tenen discapacitats físiques o cognitives. Està compost per 60 investigadors i investigadores amb un 20% de dones —cal destacar que estan en la franja més senyor que júnior: això indica que ens està costant atraure dones cap al sector tecnològic.

El treball que desenvolupem consisteix a aplicar la intel·ligència artificial a la robòtica assistencial, per tal de crear prototips de robots que puguin donar un servei molt personalitzat. Tenim robots d'exterior i robots assistencials fixos i mòbils que manipulen objectes rígids o deformables, com la roba.

Gràcies al projecte CLOTHILDE (CLOTH Manipulation Learning from DEMonstrations) hem pogut muntar aquest laboratori de vida assistida. Es tracta d'un simulacre d'apartament en què hi ha una sala d'estar-menjador i un dormitori, amb un llit, un armari i una tauleta de nit. L'objectiu és poder provar prototips en aquest espai i portar-los després a un hospital o a una residència.

¹ Text elaborat a partir de la transcripció de l'enregistrament de la conferència.



Simulacre d'apartament de vida assistida dins del Laboratori de Percepció i Manipulació Robotitzada de l'IRI.

En què es diferencia la robòtica assistencial de la que es veu en les cadenes de fabricació?

Una diferència cabdal és que en els entorns assistencials hi ha molts objectes deformables: en particular, roba —llençols per als llits, tovalles per parlar la taula o roba per vestir els pacients. La manipulació és molt més complexa, ja que aquests materials poden adoptar una infinitat de formes en comparació amb els objectes rígids que es tracten en les cadenes de fabricació. Això ha requerit investigar i dissenyar mans robòtiques i operacions de manipulació específiques.

Un altre factor diferencial és que els robots assistencials han de ser fàcils de programar, perquè, en l'àmbit de la salut, els usuaris no sempre tenen a l'abast programadors experts com en el cas dels entorns industrials. En tenim de diferents tipus: programació per

imitació —la persona no necessita cap coneixement previ, porta sensors i es mou de manera que dona exemple al robot— o programació per guiatge, en què el programador guia físicament el robot per fer la manipulació. A continuació, el robot va repetint la manipulació que se li ha mostrat i hi fa petites variacions, i una càmera en capta el resultat. Hi ha una funció per optimitzar i s'aplica aprenentatge per reforçament fins a obtenir el resultat desitjat.

Els robots assistencials han de col·laborar fàcilment tant amb els cuidadors com amb els pacients, i han de ser intrínsecament segurs, ja que estan molt a prop dels òrgans vitals de la persona a l'hora d'ajudar-la a vestir-se o a donar-li menjar. En canvi, en les cadenes de fabricació de cotxes, per exemple, els robots estan engabiats en uns espais sensoritzats i si algú entra en aquest espai tot s'atura. En el nostre cas això no és possible, perquè les tasques requereixen una gran proximitat amb els usuaris.

Per il·lustrar la col·laboració dels robots amb les persones, tenim el treball dut a terme amb la Fundació ACE per a la diagnosi i el tractament de l'Alzheimer i altres demències lleus (Alzheimer Center Barcelona). Aquesta institució es va posar en contacte amb nosaltres per proposar-nos una col·laboració i, a partir de les seves necessitats i indicacions, hem anat desenvolupant diverses versions d'un prototip de robot que proporciona entrenament cognitiu.

Utilitzant el mateix tauler de joc i les fitxes que fa servir habitualment el terapeuta, el robot juga i ajuda el pacient de manera personalitzada en funció de l'estadi d'evolució de la malaltia. El joc pot consistir a ordenar les fitxes amb nombres en ordre creixent o decreixent, ordenar només els nombres parells, etc. El robot adequa el joc a l'usuari, l'ajuda i el va encoratjant mitjançant la veu i l'expressió.

Un altre prototip que hem desenvolupat és un robot que ajuda a posar-se les sabates. En aquest cas, cal destacar que el robot indica en tot moment l'acció que duu a terme. Si la persona enretira el peu, el robot s'atura i demana al pacient com vol procedir.

Hem treballat també en un robot que ajuda a donar menjar al pacient. En aquest cas, el punt important és la càmera que detecta la mirada i el gest del pacient per activar i modular el comportament del robot.

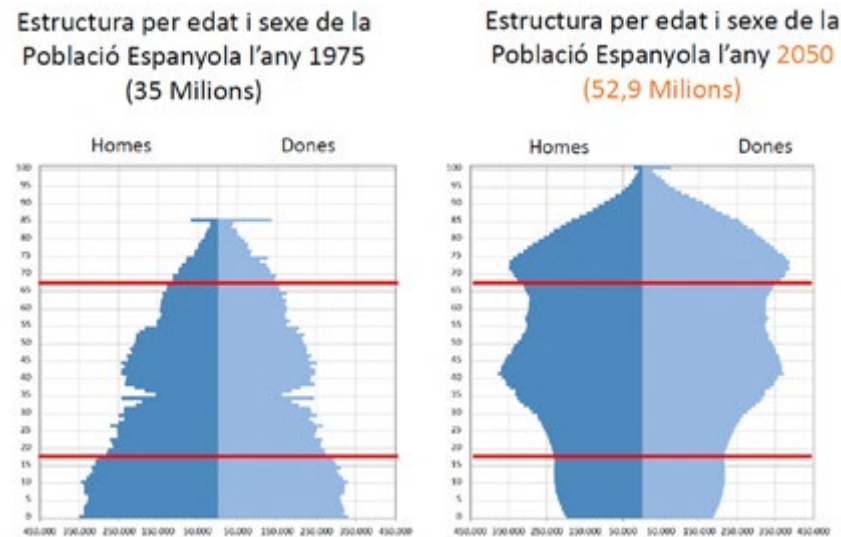
Per nosaltres és molt important la seguretat de l'usuari i el tracte a la persona per part del robot, de manera que en tot moment el pacient senti que té el control de la situació. Més endavant, parlarem dels aspectes ètics en aquest context.

Durant la pandèmia, ja teníem tots aquests prototips i hauríem volgut ajudar els sanitaris en les tasques de proximitat que els posaven en perill de contagi: prendre la pressió arterial als malalts, fer els llits o ajudar-los a vestir-se. En aquell context, els robots encara no intervenien en res que suposés un contacte pròxim amb les persones. Van ajudar a desinfectar, a prendre la temperatura dels malalts a distància, a recordar els espais de seguretat entre les persones o la necessitat de portar la mascareta, etc. Però totes aquestes tasques es feien a distància.

Per això vam proposar a diverses institucions, com ara la Generalitat de Catalunya, el Govern espanyol i associacions d'usuaris, de fer un laboratori obert de robòtica assistencial. Per presentar el projecte, vam mostrar la comparació de les piràmides de població a l'Estat espanyol entre el 1975 i la projecció per al 2050 i això ens va ajudar molt a obtenir subvencions per engegar el projecte.

En la imatge sobre l'estructura per edat i sexe de la població espanyola l'any 1975 i la previsió per a l'any 2050, es veu efectivament com

s'inverteix la piràmide durant aquest període i queda palès l'augment de la població envellida, perquè cada cop vivim més. Ahir, en la seva presentació, el professor Bruno Dubois ens va confirmar aquesta projecció a escala global quan va mostrar el mapa del món marcant en vermell els països que l'any 2050 tindrien més del 30% de la seva població amb més de 60 anys.



Estructura per edat i sexe de la població espanyola l'any 1975 i previsió per a l'any 2050.
Font - Professor Iñaki Permanyer, Centre d'Estudis Demogràfics, Universitat Autònoma de Barcelona.

Aquesta evolució ens portarà a necessitar més ajuda per atendre la població i en aquest sentit la tecnologia serà fonamental.

Hem anomenat aquesta iniciativa LabORA (Laboratori Obert de Robòtica Assistencial) i està en curs de construcció amb l'ajuda del CSIC. L'objectiu és educar en la utilització de la tecnologia, mostrar-la i provar-la, posant els prototips a l'abast dels diferents actors. Per nosaltres és essencial aglutinar els esforços de tothom; és a dir,

fer codisseny o codesenvolupament amb grups d'investigació tecnocientífica i social —les ciències socials tenen molt a dir en aquest camp—, com també amb empreses d'assistència i de tecnologia, administracions i associacions d'usuaris.

Entre tots, es poden identificar bé les necessitats i desenvolupar productes molt orientats. Això permet als empresaris veure'n el potencial i ajudar a dinamitzar el teixit industrial en l'àmbit de la salut, de les cures i de la rehabilitació.

L'objectiu també és implicar les administracions de manera que promoguin la legislació ètica necessària en l'assistència sociosanitària.

Per acompanyar el Laboratori Obert, hem creat una associació liderada per la Generalitat de Catalunya que aplega catorze entitats, amb les quals hem desenvolupat alguns projectes pilot.

És el cas del Parc Sociosanitari Pere Virgili, on es van presentar alguns dels prototips que ajuden a vestir-se i a menjar, o a fer entrenament cognitiu. Els responsables van voler donar prioritat al prototip que ajuda a alimentar els pacients i aquest va ser el punt de partida de la nostra col·laboració. Efectivament es troben que el 50% de les persones ingressades necessiten algú a l'hora dels àpats. El personal sanitari no dona l'abast i aleshores hi han d'anar familiars que disposen de molt poc temps al migdia per assistir els pacients. Atesa la seva dificultat per empassar, els malalts amb disfàgia pateixen especialment aquesta manca de temps i de personal. Els pacients indiquen en aquest sentit que preferirien veure la família en un altre moment, de manera distesa.

Per treballar en una dinàmica de codesenvolupament amb els interessats, quan es va engegar el programa pilot, es va treballar a partir de les seves observacions i peticions. Es va crear un robot que pogués canviar d'utensili (cullera, forquilla, etc.), donar beure

i netejar el pacient amb el tovalló. Com en altres prototips, se'l va equipar d'una càmera i se li va donar un nom atractiu: Nyam. A petició dels pacients, també se li va afegir una pantalla que permetés donar-li una expressió per crear una certa interacció. Ara, el projecte pilot està acabat i estem buscant empreses que vulguin comercialitzar-lo.



Robot Nyam al Parc Sociosanitari Pere Virgili.

Els aspectes ètics

Tots aquests projectes tenen unes implicacions socials i ètiques molt importants perquè tractem amb persones vulnerables. En aquest sentit, cal destacar algunes qüestions que també es plantegen en altres tecnologies i que no són exclusives de la robòtica assistencial, com ara la incidència en el mercat laboral. Els cuidadors ens demanen si hi ha el perill que els robots els treguin la feina. Nosaltres els diem que la nostra intenció és que els robots duguin a terme les tasques que no tenen valor afegit i que això els doni temps per fer

feines de més qualitat. Hi ha fins i tot un estudi que indica que així els sous podran millorar perquè podran atendre més pacients alhora i rebre més reconeixement. A banda d'aquesta qüestió, hi ha temes de responsabilitat legal, privacitat, fractures socials, etc.

Però hi ha una casuística molt específica d'aquest tipus de tecnologia assistencial: fins a quin punt el robot prendrà decisions, com per exemple si l'usuari ha menjat prou? En aquest sentit és molt important que la decisió última estigui en mans d'una persona, ja sigui el mateix pacient o el cuidador.

Un altre aspecte és fins a quin punt el robot pot interferir en els sentiments i les relacions. Per evitar confusions, nosaltres hi posem la cara d'un dibuix animat, perquè el pacient tingui consciència que el robot és una màquina que el serveix. No pretenem que el robot sembli una persona a qui es pugui tenir afecte i a qui es deleguin decisions.

Una darrera qüestió específica de la tecnologia assistencial és la millora de la condició humana, en particular amb els implants: fins a quin punt són pal·liatius o de millora? Qui té dret a aquestes tecnologies?

Tot aquest camp de la tecnoètica és un subcamp de l'ètica aplicada que estudia les implicacions positives i negatives de les tecnologies de la informació i de les comunicacions (TIC) per als individus i la societat, ja que a vegades els interessos dels individus i de la societat no casen del tot. Aleshores s'ha d'arbitrar d'alguna manera.

La tecnoètica té diverses vessants:

- L'ètica humana, que suposa adequar a les tecnologies digitals les reflexions dels filòsofs i els drets humans.
- Els codis ètics incrustats en la mateixa màquina: *ètica de la màquina*, que consisteix a programar unes línies vermelles que el robot no pot creuar, uns valors que ha de mantenir.

La tecnoètica inclou dos àmbits:

- La regulació i els estàndards.
- L'educació i la formació de l'opinió pública.

La pregunta de fons és sempre: com canviarà la naturalesa humana amb la creixent interacció amb màquines? És clar que la tecnologia ens està canviant i això fa que hàgim de pensar bé quina tecnologia volem desenvolupar perquè ens modelarà a nosaltres i a les generacions futures.

En matèria de regulació es disposa de documents accessibles a Internet. L'any 2017, es va fer la Declaració de Barcelona per al desenvolupament i ús adequat de la IA a Europa (*Barcelona Declaration For The Proper Development And Usage Of Artificial Intelligence In Europe*), que va ser pionera juntament amb la Declaració de Montreal per a un desenvolupament responsable de la IA (*The Montreal Declaration for a Responsible Development of Artificial Intelligence*), així com la resolució del Parlament Europeu *Civil Law Rules on Robotics*, en què es van establir els sis principis bàsics de la robòtica civil. El 2018, el Grup d'Experts d'Alt Nivell de la Unió Europea va fer una guia sobre la intel·ligència artificial confiable: *Ethic Guidelines for Trustworthy AI*, que és molt extensa i està molt ben articulada; en síntesi presenta set principis fonamentals. L'any 2020, l'associació professional Institut d'Enginyers Elèctrics i Electrònics (*Institute of Electrical and Electronics Engineers*) va publicar una guia exhaustiva: *Ethically Aligned Design*; n'ha fet un resum executiu i l'ha enviat als governs perquè n'adoptin els principis bàsics i els adaptin als valors específics de la seva cultura. Cal dir que tots els que treballem en aquest sector estem molt preocupats per aquestes qüestions.

La formació i la divulgació

L'altre aspecte essencial és la formació en tots els àmbits: primària, secundària, a les universitats i a la ciutadania en general. Amb aquest objectiu, en el nostre laboratori, seguim l'estratègia STEAM per estimular la curiositat, el pensament crític i el debat.

Als Estats Units d'Amèrica, ja fa anys que en el currículum de les carreres de ciències de la computació i les enginyeries hi ha tot un bloc d'assignatures dedicat a l'ètica professional i a les implicacions socials del desplegament tecnològic. En aquest sentit, citem Barbara Grosz, una professora de Harvard, que diu: "En fer del raonament ètic un element central del currículum, els estudiants aprenen a pensar no només quina tecnologia podrien crear, sinó també si han de crear aquesta tecnologia." D'aquesta manera es desvetlla el pensament crític en les persones que crearan aquests productes en el futur perquè almenys es facin les preguntes adequades.

Judy Goldsmith és una professora de Kentucky que imparteix des de fa set anys una assignatura d'aquesta mena utilitzant la ciència-ficció a partir de relats d'autors clàssics del gènere com Asimov, Dick i Bradbury. La narrativa de ciència-ficció atrau més els estudiants de tecnologia que els textos filosòfics, de vegades una mica massa eteris o abstractes. Ella diu: "L'ús de la ficció per ensenyar ètica permet als estudiants discutir de manera segura i raonar sobre problemes difícils i carregats d'emocions sense que la discussió esdevingui personal." Aquesta professora va escriure un article² a

2 Burton, E., Goldsmith, J., Mattei N. "How to teach computer ethics through science fiction." *Communications of the ACM*, 61(8) (2018): 54-64. <https://dl.acm.org/doi/pdf/10.1145/3154485>
Video: <https://doi.org/10.1145/3154485>

la revista *Communications of the ACM* (Association for Computing Machinery), una publicació molt important en aquest àmbit, en què explicava les conclusions de la seva experiència.

Recursos per debatre sobre l'ètica de la robòtica social

Hi ha multitud d'obres de ciència-ficció per promoure el debat entre la ciutadania i en l'àmbit educatiu (vegeu la imatge núm. 4). Us animo a veure la pel·lícula *Robot and Frank*, que posa en escena la relació entre un robot d'ajuda i una persona gran. Aquest exemple s'usa per ensenyar ètica de la robòtica en el web Teach with Movies.

També us recomano la pel·lícula *Her*, en què el protagonista s'enamora d'un sistema operatiu. Cal destacar que aquesta ficció no està lluny del nivell tecnològic actual i s'apropa al que passa amb les amistats virtuals creades a través del mòbil.

Trobem també algunes sèries com ara *Black Mirror*, una obra mestra que porta la tecnologia fins a les últimes conseqüències negatives (i a alguna de positiva), o bé *Better Than Us*, una reflexió sobre com l'ètica incrustada en els robots els pot fer més ètics que les persones.

Hi ha també novel·les que aporten elements per al debat:

- *La Klara i el sol*,³ de Kazuo Ishiguro, es desenvolupa a la mansió d'una família on un robot domèstic entra per fer companyia i tenir cura de la filla malalta.

- *Machines like me*,⁴ d'Ian McEwan. En anglès, el títol té un doble sentit molt interessant, ja que es pot traduir de dues maneres: “Màquines com jo” o bé “Jo agrado a les màquines”. A la novel·la, aquesta ambigüitat il·lustra el que succeeix quan un robot domèstic és introduït en un entorn familiar.
- *The lifecycle of software objects*,⁵ de l'autor de culte Ted Chiang, fa una reflexió molt encertada sobre què passa amb els animals de companyia virtuals quan es mor l'amo o quan queden obsolets i s'han de renovar.

Comparteixo aquestes preocupacions i la voluntat de fer una reflexió sobre la direcció que pren la robòtica i el tipus de servei que pot donar. En reunions de científics a la Comissió Europea, es parla a vegades de fer una intel·ligència “real” que sigui completament autònoma. Es tractaria de fer robots que fossin una espècie autònoma que determinés els seus objectius i la seva organització. No veig que sigui una línia de recerca que s'hagi de promoure. Per mi, els robots han d'estar al servei de la humanitat per solucionar problemes. Per això vaig escriure una novel·la amb un leitmotiv de Robert C. Solomon, un filòsof que va dir: “Són les relacions que anem construint les que al seu torn ens modelen.”⁶ Ell parlava de les relacions humanes amb els pares, els professors, els amics, etc.: som com som per les relacions que hem establert a la vida. En aquest sentit, si establim tantes relacions amb dispositius tecnològics com ara els mòbils, hem de ser conscients que ens estan modelant i, per tant, que hem de ser nosaltres qui els governem.

3 Ishiguro, Kazuo. *La Klara i el sol*. Barcelona: Anagrama, 2021

https://www.anagrama-ed.es/libro/libres-anagrama/la-klara-i-el-sol/9788433915931/LA_82

4 McEwan, Ian. *Machines Like Me*. Londres: ed. Jonathan Cape, 2019. Traducció al català: *Màquines com jo*. Barcelona: Anagrama, 2019

5 Chiang, Ted. *The Lifecycle of Software Objects*, ed. Subterranean Press, Burton, 2010

6 Solomon, Robert C. *The Passions: Emotions and the Meaning of Life*, ed. Hackett Publishing, Indianapolis, 1993

Vaig tenir la sort que traduïssin la meua novel·la *La mutació sentimental*⁷ a diversos idiomes (el castellà, l'anglès i el xinès). A partir de la versió anglesa, *The Vestigial Heart*,⁸ arran d'haver d'impartir una assignatura del bloc curricular sobre ètica professional esmentat anteriorment, em van demanar de crear materials didàctics que acompanyessin la publicació per debatre sobre l'ètica en robòtica social i intel·ligència artificial. Vaig fer aleshores una guia gratuïta per a instructors universitaris, que és al lloc web del MIT Press,⁹ i una presentació amb 24 preguntes sobre qüestions ètiques i unes línies de resposta.¹⁰ El curs ha estat impartit a diverses universitats dels Estats Units d'Amèrica, el Canadà, Austràlia i Europa.¹¹

Els objectius d'aquesta formació il·lustren bé els principals reptes que es plantegen en l'àmbit de l'ètica en robòtica social i intel·ligència artificial:

- Fomentar el pensament crític i estimular la curiositat.
El nombre d'inputs que reben els estudiants avui és molt elevat i això disminueix la seva curiositat, quan aquest comportament és molt important no només per dur a terme una bona tasca professional o una carrera investigadora, sinó sobretot per desenvolupar uns criteris propis i un pensament autònom.

7 Torras, Carme. *La mutació sentimental*. Lleida: Pagès Editors, 2008. Traducció a l'espanyol: *La mutación sentimental*. Lleida: Milenio, 2008

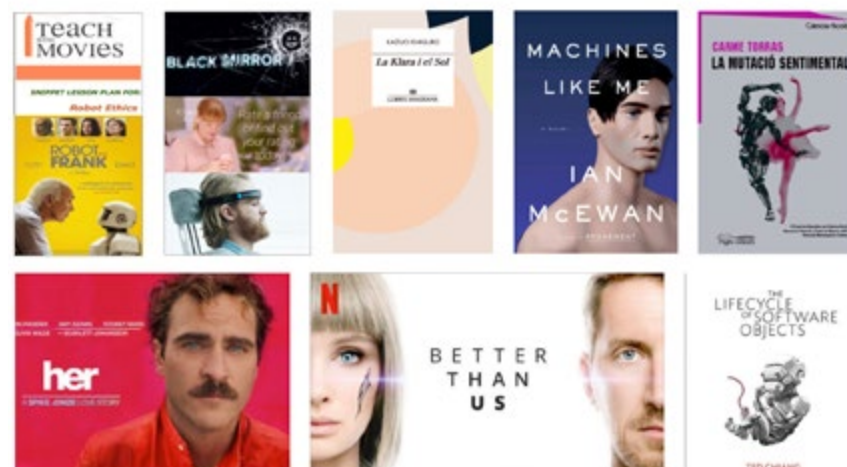
8 Traducció a l'anglès: *The Vestigial Heart*. Cambridge: The MIT Press, 2018

9 <https://mitpress.mit.edu/books/vestigial-heart>

10 Al lloc web de Pagès Editors, trobem una versió breu de la guia més adequada per als nivells de 3r i 4t d'ESO i de batxillerat: <https://www.pageseditors.cat/es/guia-didactica-la-mutacio-sentimental.html>

11 Ha estat transcrit i publicat al lloc web de Springer: Torras C., Ludescher L.G. "Writing Science Fiction as an Inspiration for AI Research and Ethics Dissemination". *Human-Centered Artificial Intelligence. Lecture Notes in Computer Science*, vol. 13500. Cham: Springer, 2023. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-24349-3_17

- Formar en els valors cívics i en el bon ús de les tecnologies.
En aquest sentit, també faig molt d'èmfasi a afavorir la confluència de ciències i lletres, de tecnologia i humanitats. Cal que els estudiants d'enginyeria i d'informàtica tinguin una certa formació humanística, perquè cada vegada més anem configurant el nostre món a través de la tecnologia.
- Fer visibles els referents femenins científics, socials i humanístics.
Continua sent difícil atraure les dones cap a l'àmbit de la tecnologia; la seva presència augmenta molt a poc a poc, tot i les moltes accions que es fan.
- Utilitzar l'atractiu de la ciència-ficció per promoure el debat ètic.
- Implicar tota la ciutadania en el disseny d'un futur més prometedori.
Aquest aspecte és fonamental perquè estem immersos en una visió pessimista, una distopia. És important que en l'àmbit de la ciència-ficció creem utopies per contribuir a fer un disseny d'un futur més prometedori.



Obres de ciència-ficció per promoure el debat entre la ciutadania i en l'àmbit educatiu.

Els continguts del curs estan estructurats en sis eixos de reflexió:

- Com es dissenya un assistent perfecte.
- Com l'aparença del robot i la simulació d'emocions influeixen en la percepció de la persona, i com es pot evitar que sigui enganyosa.
- Els robots en el lloc de treball.
- Els robots en l'àmbit educatiu.
El robot pot ser un ajudant del professor a l'aula però no substituir-lo, ja que la motivació, els valors i la curiositat han de ser transmesos per una persona.
- La interacció de l'humà i el robot.
Preservar la dignitat humana en tot moment és un aspecte central en la robòtica assistencial.
- La responsabilitat social i els valors morals en la programació dels robots.

Seguint la dinàmica d'usar la ciència-ficció per a la formació en tecnètica, al llarg del curs aquests eixos de reflexió s'il·lustren amb passatges de la novel·la *La mutació sentimental*.

La protagonista és una nena de tretze anys de la nostra època que té una malaltia terminal i els pares decideixen crioconservar-la. Al cap de vuitanta o noranta anys, quan és descongelada, la nena es troba sola en un món en què la seva família ha desaparegut i és adoptada per una mare de l'època. La societat ha canviat molt i tothom té un assistent robòtic. Això suposa un xoc per a la nena. La seva intel·ligència i la seva espontaneïtat contrasten amb el comportament imperant i això desperta l'interès d'un bioenginyer que es dedica a dissenyar robots i també el de la seva mestra de reforç, que viu en una comunitat que s'oposa a la robotització de la societat.

La trama i el posicionament dels personatges permeten posar sobre la taula els reptes actuals que se'ns plantegen a l'hora de dissenyar un robot tal com els hem enumerat més amunt, en particular sobre

la qüestió de la interacció persona-robot i la dignitat humana. Els fragments següents en són un exemple. El debat es promou a través de la visió dels que defensen la funció dels robots i els que en són detractors.

Extracte 1

“—...Tots els ROBs estan al servei de les persones.

—Només que el servei és sovint enverinat. Per què creus que ens oposem a aquests esgueros mecànics? Per esnobisme? Doncs, no senyor. Els robots malcriadors fan persones malcriades, els esclaus fan dèspotes, i els entretenidors lleven el cervell als seus PROPs. I el pitjor és que tant us fa el que ens passi a tots plegats amb tal que es venguin.”

Extracte 2

“—Si a mi les màquines amplificadores em semblen la mar de bé: sense telemanipuladors els cirurgians no podrien operar a escala microscòpica i, sense INFerors, trigàriem massa a avaluar les conseqüències de prendre una decisió o una altra... Són els ROBs que rebutjo, i el lligam personal que per força s'hi estableix i que acaba copant el cercle íntim de les persones. Tu mateix ho has dit: no necessites res més... i, amb el temps, us torneu de suro com ells.”

Aquests diàlegs permeten promoure el debat. El primer cas destaca riscos que recorden els efectes del telèfons mòbils en la nostra societat actual. En el segon extracte, s'apunten alguns beneficis de tecnologies existents i es fa una crítica de la possible evolució no ètica dels assistents robòtics, que podrien interferir en l'emotivitat, la socialització i els valors de les persones.

Les preguntes que sorgeixen d'aquests exemples són diverses:

- a) Com es pot compatibilitzar la presa de decisions automàtica amb la llibertat i la dignitat humanes?

Aquest aspecte és fonamental.

b) És acceptable que els robots es comportin com a substituïts emocionals?

En certs casos pot ser, però penso que en general no hauria de ser així i en particular, en el cas dels infants, m'hi oposo totalment perquè podria pertorbar greument el seu desenvolupament i impedir l'adquisició de capacitats com l'empatia.

c) En el cas de les dades mèdiques, quan ha de prevaler el bé comú sobre la privacitat de les dades personals?

Cal dir que tenim dret a la privacitat, però perquè puguem avançar en la recerca mèdica, és important que les dades no siguin estrictament privades i que un cop anonimitzades estiguin disponibles per als investigadors.

d) Com d'adaptables haurien de ser els robots? Hi ha límits a la millora humana per mitjans tecnològics?

Aquest punt suggereix la necessitat de línies vermelles en la concepció dels robots i dels implants, per tal que es fixin límits als avenços en funció dels valors ètics.

Per acabar diré que tenim davant nostre un futur apassionant. No saltres creem la tecnologia i com a usuaris tenim la responsabilitat d'utilitzar-la adequadament. Les empreses intenten crear-nos necessitats i fer-nos addictes al que ens venen, és cert, però també ho és que desenvolupen els productes en funció del que comprem.

Les preguntes que ens podem fer són: cap on ens durà aquest *pas de deux* en què estem irremissiblement lligats a la tecnologia? Aconseguirem anar cap a un futur més ben repartit en el sentit que indica William Gibson?

Aquest autor de ciència-ficció fa una reflexió molt encertada. Diu que el futur ja és aquí. Ja estem vivint en un món de fantasia, en què tenim al nostre abast tot el coneixement a través del mòbil, per exemple. El problema és que només som uns quants que vivim en el futur i el que volem és que abraci a tothom. Cal que la tecnologia redueixi les bretxes i que porti a la desaparició de les discriminacions. Per mi, la robòtica assistencial és una manera de contribuir a aquesta missió.

Moltes gràcies.

Per citar aquest article / Para citar este artículo / Pour citer cet article

TORRAS, Carme, «Desplegament ètic de la robòtica assistencial per a un envelliment saludable i sostenible» [en línia], a: Universitat d'Estiu i Tardor d'Andorra (39a : 11, 12, 25, 26 set. 2023: Andorra la Vella). *La medicina al segle XXI, avenços i límits* = *La medicina en el siglo XXI, avances y límites* = *La médecine au XXI^e siècle, avancées et limites*. [en línia]. Andorra: Govern d'Andorra. Ministeri de Relacions Institucionals, Educació i Universitats. Universitat d'Estiu i Tardor d'Andorra, 2023 (978-99920-0-987-1) <<http://www.universitatestiutardor.ad/UEA2023>>

39a UNIVERSITAT D'ESTIU I TARDOR D'ANDORRA

Sessió del 26 de setembre del 2023

CONCLUSIONS

LA MEDICINA AL SEGLE XXI, AVENÇOS I LÍMITS

Salvador Macip

Catedràtic de medicina molecular al Departament de Biologia Molecular i Cel·lular de la Universitat de Leicester
i director dels Estudis de Ciències de la Salut de la Universitat Oberta de Catalunya.

Moderador.

Catedrático de medicina molecular en el Departamento de Biología Molecular y Celular de la Universidad de Leicester
y director de los Estudios de Ciencias de la Salud de la Universitat Abierta de Catalunya.

Moderador.

Professeur de médecine moléculaire au Département de Biologie moléculaire et cellulaire de l'Université de Leicester
et directeur des Études des Sciences de la Santé de l'Université Ouverte de Catalogne.

Modérateur.

El 26 de juny de l'any 2000, Bill Clinton, llavors president dels Estats Units, va fer una roda de premsa a la Casa Blanca, amb la col·laboració de Tony Blair, el primer ministre del Regne Unit, connectat remotament des de Londres, que –encara que llavors potser no tothom ho va entendre així– era l'anunci d'una revolució sense precedents en el món de la ciència i la medicina. La gran notícia era que ja estava disponible, per a tothom que ho volgués, consultar el primer esborrany del genoma humà, fruit d'un esforç titànic de científics de tot el món, particularment americans i britànics. El projecte de generar una base de dades de referència amb la informació completa continguda en l'ADN d'un ésser humà havia començat deu anys abans, tot i que la idea inicial es remunta a mitjans anys vuitanta. El treball no es va completar realment fins al gener del 2022, però aquell primer estiu del mil·lenni passarà a la història per haver sigut l'inici del que es coneix com l'era postgenòmica, en la qual encara estem immersos.

El fet de disposar d'un mapa, encara que inicialment fos parcial, del llibre d'instruccions de la vida va permetre accelerar moltíssim un gran nombre de línies de recerca biomèdiques que intentaven explicar com funciona el cos humà i perquè es posa malalt. Els fruits d'aquella injecció de coneixement els estem començant a veure ara, amb l'arribada d'una sèrie d'avenços mèdics que estan canviant el concepte del que serà la medicina al llarg d'aquest segle, i que tenen la genòmica com a base. Des de la immunoteràpia a la medicina personalitzada, les dades genètiques han capgirat com entenem l'atenció sanitària, que cada cop barreja més la pràctica mèdica clàssica amb els nous horitzons tecnològics de les disciplines biològiques.

S'espera que aquesta revolució postgenòmica encara serà més espectacular en les properes dècades, a mesura que anem creuant

noves fronteres, perquè ara no tan sols som capaços de llegir la informació genètica amagada a les cèl·lules d'una persona, si no també de modificar-la. Això portarà grans millores en termes de salut, sens dubte, però també una sèrie de reptes ètics que caldrà treballar com abans millor per evitar caure en el costat fosc que els descobriments científics i tecnològics sovint amaguen.

És per això que aquest any la Universitat d'Estiu i Tardor d'Andorra ha volgut acostar al gran públic una sèrie d'avenços importants relacionats amb la medicina i, a la vegada, presentar també els límits que ens plantegen, per fomentar un debat necessari entre els experts i els usuaris, entre els científics i la societat, amb la bioètica actuant com a pont entre els dos. La idea darrere la selecció dels conferencians d'aquesta edició va ser precisament combinar la divulgació més rigorosa amb una reflexió serena, per posar sobre la taula una sèrie de descobriments importants en diferents disciplines científiques, amb les millores que poden representar per a la humanitat, sense deixar de banda els reptes ètics que porten associats.

El tema de fons principal de les quatre conferències que van presentar-se al Centre de Congressos d'Andorra la Vella els dies 11, 12, 25 i 26 de setembre va ser l'envelliment, tant des del punt de vista biològic i mèdic com ètic i social. Té lògica: amb una Europa cada cop amb menys naixements i amb més població de la tercera edat (es calcula que, actualment, més d'un 90 % dels europeus viuran més de seixanta anys), és evident que l'envelliment s'ha convertit en una de les preocupacions centrals de la medicina i el desafiament més important que tenim davant nostre en termes de salut.

Des de fa més d'un segle, l'esperança mitjana de vida als països desenvolupats ha anat augmentant progressivament, per passar dels 35-45 anys que durant la majoria de la història de la humanitat eren

la norma, a les xifres actuals, que superen còmodament els 80 anys a molts llocs. Però aquest temps addicional que hem aconseguit ve acompanyat de mala salut. Hem afegit anys dolents a la vida. Dit d'una altra manera, hem allargat la nostra existència per la cua, no pel mig, que seria el més desitjable. Una de les missions cabdals de la medicina del segle XXI és capgirar aquesta tendència i no tan sols continuar allargant l'esperança de vida, sinó també la seva qualitat, que és encara més important.

Des del principi dels nostres temps, els humans hem somiat a trobar una manera de viure per sempre o, almenys, d'allargar la nostra existència el màxim possible. Fins fa relativament poc, el concepte de frenar el procés d'envellir era més propi de la ficció que de la ciència. Però els avenços iniciats a finals del segle passat, ampliat a partir de la irrupció del genoma humà en la recerca, han fet que, per primera vegada, es pugui parlar seriosament sobre què es pot fer per evitar els efectes negatius del pas del temps en el cos humà, com ha quedat demostrat després d'escoltar alguns dels conferencians d'aquesta edició de la Universitat d'Estiu i Tardor d'Andorra.

Com passa sempre en medicina, no ha estat fins que hem entès bé els mecanismes biològics que determinen el procés que hem començat a pensar que podíem fer alguna cosa per modificar-lo. En les darreres dècades hem passat de veure l'envelliment com un efecte secundari irreversible, la conseqüència inevitable d'estar vius, a considerar que es tracta de, simplement, una sèrie de canvis bioquímics i cel·lulars perfectament definibles i quantificables i, per tant, teòricament evitables. De fet, hi ha un punt de vista, no compartit per tots els experts en el tema, que veu l'envelliment com una malaltia, no tan diferent del càncer o la diabetis, per exemple. Si estem d'acord amb aquest concepte, llavors és lògic pensar que l'envelliment es pot "curar".

Aquest va ser un dels temes que va sorgir durant el debat amb la Dra. Maria A. Blasco, directora científica del Centre Nacional d'Investigacions Oncològiques a Madrid, que en la seva conferència es va centrar precisament en la biologia de l'envelliment. Titulada "Quina és la causa de les malalties?", aquesta intervenció va ser una reflexió sobre els coneixements que tenim actualment dels factors biològics implicats en el procés d'envellir, en particular el paper que hi juguen els telòmers, que és el nom que reben les estructures que hi ha al final dels cromosomes i que es creu que actuen com una mena de rellotges cel·lulars. La Dra. Blasco va relacionar la degeneració progressiva dels teixits del cos humà que es veu amb el pas del temps amb les malalties associades amb l'edat, com poden ser el càncer o l'Alzheimer, i va destacar el canvi de paradigma que hi ha hagut darrerament en la comprensió d'aquests trastorns. Efectivament, hem passat de veure aquestes malalties com entitats aïllades per entendre que són, en gran mesura, conseqüència de l'envelliment, que ens fa susceptibles a patir-les.

Abans, es considerava que la recerca sobre les malalties relacionades amb el pas del temps es podia fer de manera independent, i això portaria al desenvolupament de tractaments específics i eficaços per a cadascuna d'elles. Sense haver abandonat del tot aquesta estratègia, avui sabem que l'envelliment de les nostres cèl·lules és, en si mateix, la font d'aquestes malalties o, si més no, un dels principals factors de risc de patir-les. Quan les nostres cèl·lules són joves, aquestes malalties no es manifesten, però amb el pas del temps, s'activen una sèrie de processos moleculars que causen l'envelliment, i aquesta seria la porta d'entrada dels trastorns que cada cop veiem amb més freqüència.

La Dra. Blasco va comentar que, en els darrers anys, s'han definit dotze factors que es creu que són els principals responsables de

l'envelliment dels teixits i, per tant, determinen els efectes del pas del temps en els nostres cossos. Més enllà de la simple curiositat de saber com funcionen les coses, això té una utilitat clara: com dèiem abans, un cop hem identificat els detalls d'un procés, estem en condicions de modificar-los. Actualment s'estan provant al laboratori diverses estratègies per bloquejar els efectes cel·lulars de l'envelliment, des d'allargar els telòmers, com va explicar la Dra. Blasco, a recuperar les cèl·lules mare o reduir el dany oxidatiu. L'esperança és que algun dia es puguin prevenir o endarrerir malalties tan terribles com la d'Alzheimer, que cada cop serà més freqüent.

Precisament l'Alzheimer va ser el tema central de la conferència del Dr. Bruno Dubois, cap del Departament de Malalties Cognitives i Conductuals de l'Hospital Pitié-Salpêtrière a París. Titleda "Aproximació moderna a la malaltia d'Alzheimer", la seva presentació va ser un repàs als tractaments actuals d'aquesta malaltia i les millores a curt termini que ens portaran els nous descobriments científics. Si la Dra. Blasco ens parlava de les perspectives de futur per a les malalties relacionades amb l'envelliment, el Dr. Dubois ens va fer una radiografia del present, des dels avenços diagnòstics com la biòpsia líquida, que busca biomarcadors a la sang, al desenvolupament d'aplicacions digitals per a la identificació de trastorns cognitius, passant per la gran promesa que representen els nous fàrmacs antiamiloides, els primers que sembla que podrien aturar el progrés de la malaltia atacant-ne l'arrel i que, de moment, ja han demostrat una certa eficàcia frenant alguns dels símptomes associats. Un dels temes de la conferència i el debat posterior va ser la necessitat de lligar el diagnòstic precoç amb el desenvolupament de nou fàrmacs, ja que com més aviat es puguin donar als pacients, més útils seran a l'hora de prevenir-ne el deteriorament.

La farmacologia no és l'única manera que la ciència té de buscar solucions a les malalties relacionades amb l'edat. La Dra. Carme Torras, professora d'investigació a l'Institut de Robòtica i Informàtica Industrial (CSIC-UPC) a Barcelona, va presentar una sèrie de millores que derivaran de la robòtica assistencial, que és el seu camp de recerca. En una conferència titulada "Desplegament ètic de la robòtica assistencial per a un envelliment saludable i sostenible" va discutir el potencial de la intel·ligència artificial i de la robòtica social per donar suport a les persones grans. La càrrega creixent per al sistema de salut i per a les famílies que representa l'envelliment de la població podria solucionar-se, en part, amb l'ús de les tecnologies digitals, que poden ser una manera alternativa de cobrir l'escassetat de personal sanitari per atendre la demanda actual.

La Dra. Torras va explicar que la robòtica assistencial busca "alliberar el personal sanitari i d'assistència de tasques rutinàries amb poc valor humà afegit i alhora millorar la qualitat de vida i l'autonomia de les persones amb limitacions físiques o cognitives". Va posar exemples engrescadors d'interacció humà-robot, centrats en les investigacions que fan al seu laboratori, i va demostrar que es pot aconseguir una "comunicació fiable, personalitzada i respectuosa amb els valors i la dignitat de cuidadors i pacients, així com per garantir les estrictes mesures de seguretat que el contacte físic requereix" amb la tecnologia actual. El públic va poder veure exemples de prototips desenvolupats al laboratori de la Dra. Torras, robots que ajuden les persones grans o amb dificultats de moviment a vestir-se o alimentar-se i que, en un futur proper, podrien ser habituals a residències i hospitals.

La Dra. Torras va fer especial incidència en els desafiaments ètics que planteja la robòtica assistencial, com s'han de regular i controlar els robots del present i del futur, i com es pot fer servir una eina

popular com la ciència-ficció per portar aquest debat tan complex a la població general. Els autors de ciència-ficció fa temps que imaginem com serà la humanitat del futur. Ara, la genòmica i la robòtica ens estan portant més enllà de les fronteres que coneixíem, cap a territoris que abans només podíem imaginar. Els futurs més fantàstics tenen possibilitats de convertir-se en realitat, fins i tot els distòpics. Per això, en el debat posterior a la conferència de la Dra. Torras es va concloure que és important que, com abans millor, s'obri un diàleg en què tots puguem discutir la millor manera d'encarar els reptes ètics que se'ns estan plantejant.

De fet, l'ètica va inaugurar la Universitat d'Estiu i Tardor amb la conferència del Dr. Hervé Chneiweiss, president del Comitè d'Ètica de l'Institut Nacional de la Salut i la Recerca Mèdica (Inserm) a París, titulada "Medicina i tecnologies emergents: quins reptes ètics?". El Dr. Chneiweiss va analitzar en aquesta ponència les conseqüències ètiques i socials dels avenços mèdics, i es va preguntar "com es pot utilitzar la tecnologia al servei de la dignitat humana, com es pot evitar que aquestes tècniques s'usin de manera perniciosa i com es pot garantir que es gestionin de manera justa per a l'individu i la societat".

Els exemples proposats a les altres conferències, des de les millores biològiques i mèdiques a les tecnològiques, arrossegueu una sèrie de problemes ètics i legals que cal analitzar, tal com es va fer parlant en els debats posteriors. La bioètica és la disciplina que ha de vetllar per a la correcta aplicació dels avenços en el camp de la biomedicina, la que ha de permetre el diàleg entre els experts i els qui es beneficien dels seus descobriments. Tal com va explicar el Dr. Chneiweiss, és necessària per "garantir que aquestes tècniques siguin benèfiques i no perniciosos i garantir la justícia per a l'individu i la societat davant els costos i límits de les infraestructures

disponibles". I es va mencionar que seria important també fer-la entrar a les escoles, perquè els ciutadans del futur s'hi familiaritzin com abans millor, ens cal fer arribar la bioètica a tothom.

La conferència del Dr. Chneiweiss i la conversa que va mantenir amb el públic van posar el focus en la societat, i aquest va ser un dels temes de fons de tot el programa. Hem de recordar el poder que tenim els ciutadans: som nosaltres qui escollim els líders que han de proposar i implementar la legislació que regula la ciència i, per tant, som nosaltres els qui hem de fer pressió perquè aprovin els canvis que ens garanteixin la seguretat necessària per aconseguir el futur que volem. És responsabilitat de tots conèixer quines millores ens proposa la ciència i entendre els reptes que plantegen. És per això que fòrums com el que va establir durant uns dies la 39a Universitat d'Estiu i Tardor d'Andorra són iniciatives cada cop més necessàries. La bona resposta del públic i la seva participació entusiasta en els debats que es van generar arran de les conferències ens dona esperances per encarar amb força un segle XXI que ens pot portar cap a horitzons que potser encara ni hem imaginat.

Per citar aquest article / Para citar este artículo / Pour citer cet article

MACIP, Salvador, «Conclusions» [en línia], a: Universitat d'Estiu i Tardor d'Andorra (39a : 11, 12, 25, 26 set. 2023: Andorra la Vella). La medicina al segle XXI, avenços i límits = La medicina en el siglo XXI, avances y límites = La médecine au XXI^e siècle, avancées et limites. [en línia]. Andorra: Govern d'Andorra. Ministeri de Relacions Institucionals, Educació i Universitats. Universitat d'Estiu i Tardor d'Andorra, 2023 (978-99920-0- 987- 1) <http://www.universitatestiutardor.ad/UEA2023>

DISCURS DE CLOENDA

Sessió del 26 de setembre del 2023

Molt il·lustres i honorables autoritats,
Senyores i senyors,

Aquest vespre em toca cloure la 39a Universitat d'Estiu i Tardor d'Andorra, dedicada a la medecina del segle XXI, amb els seus avenços i els seus límits. Una edició amb un tema que ha posat la medicina al cor dels debats perquè es tracta d'un fenomen crucial amb moltes implicacions socials.

Una universitat que, com a estudiant d'història, vaig veure néixer l'any 1982 i que després, com a ciutadà, vaig veure créixer fins a arribar avui a la seva maduresa.

La Universitat d'Estiu d'Andorra va néixer de la mà de la historiadora Lúdia Armengol. Les primeres edicions van tractar d'història, per ser més precisos d'història medieval, i les acomboiava el prestigiós medievalista del Collège de France Philippe Wolff. Recordo que les sessions s'organitzaven a l'edifici de la CASS, on hi havia la Conselleria d'Educació.

Eren uns moments en què es bastien els primers programes de formació andorrana (història, geografia i institucions d'Andorra) i anhelàvem conèixer la nostra història i la d'Europa en general.

Després, i durant molts anys, la Universitat va ser organitzada per la Sra. M. Àngels Vilana i va tenir l'enorme privilegi de comptar amb l'escriptor economista i humanista José Luis Sampedro com a president. Era un plaer escoltar-lo, tan afable, impregnat de coneixement i d'humor fi.

La nostra identitat, la constitució de què s'havia de dotar el Principat, els drets humans, l'obertura d'Andorra cap a Europa i el món, la ciència, la cultura i altres temes de societat han ocupat moltes edicions.

No hem d'oblidar que durant un reguitzell d'anys la Universitat d'Estiu va ser una porta d'accés al coneixement que nodria la societat andorrana. Ara les formes d'accedir-hi s'han diversificat mercès a Internet.

Gràcies a la ciència, es fan descobriments notables, destinats a fer evolucionar i modernitzar el món. El saber científic ha donat lloc a destacades innovacions summament beneficioses per a la humanitat. L'esperança de vida ha augmentat de manera considerable i s'han descobert tractaments per a moltes malalties.

Hem de tenir sempre present a l'esperit que les malalties estan amarades de temors, d'angoixes, d'incerteses i de silencis quan abordem aspectes íntims i dolorosos lligats a la vida de les persones que les pateixen i de les seves famílies.

Podríem afirmar que les principals tendències que marcaran el món de la salut i de la medecina en general els propers decennis estan determinades per canvis en la naturalesa assistencial i medicinal, amb el pes que l'envelliment demogràfic comporta i també amb els canvis causats per la transició epidemiològica.

Els especialistes constaten que hi ha una prevalença més baixa de malalties agudes a favor d'un augment de les malalties cròniques, sobretot per l'impacte de malalties degeneratives, com la malaltia d'Alzheimer, la malaltia de Parkinson, la pèrdua auditiva o de visió, els trastorns musculoesquelètics o el càncer, que continuaran creixent a mesura que la població envelleixi.

Fa uns anys els metges responien després que la malaltia colpegés el pacient. Avui i demà els metges intervenen i intervindran encara més abans que la malaltia afecti el pacient.

La clau d'una medicina del segle XXI més eficaç rau en la nostra capacitat de predir, de manera fiable i individual, qui té més probabilitats de desenvolupar una malaltia. Això permetrà comprendre quins grups de població s'han de tractar abans.

En definitiva, hem de passar d'un sistema sanitari que en el món anglosaxó s'anomena *sickcare* (tractar la malaltia) a un sistema sanitari *healthcare* (cures/prevenió de la salut). En aquest context, cada vegada serà més imprescindible que les persones participem en la nostra pròpia atenció el més aviat possible per tal de reduir l'aparició de complicacions.

Assumir una responsabilitat personal més gran sobre la pròpia salut requereix canvis en l'educació per a la salut. És per tant fonamental que n'estiguem ben informats.

Per això és important que, com a ministre d'Educació, promogui que els nostres alumnes coneguin la necessitat de tenir bons hàbits alimentaris, i que estiguin informats dels riscos del tabac, de l'alcohol i de les drogues i de la importància de fer activitat física, entre altres aspectes.

Estareu d'acord amb mi si dic que els comportaments dels joves d'avui inspiraran els de properes generacions. El que aconseguim fer en la nostra joventut té un impacte també en l'entorn familiar i, diria més, en la societat. Aconseguir-ho és un repte.

Més que mai, i ho torno a expressar com a ministre en els àmbits de l'educació i de les universitats, el present i el futur de la ciència estan vinculats a equips multidisciplinaris que reuneixin metges, biòlegs, enginyers, matemàtics, físics, informàtics, etc. i també humanistes —perquè la ciència té límits que a voltes poden ser perillosos.

Resoldre l'enigma de les malalties complexes i cròniques, des de la diabetis i el càncer fins a les malalties neurodegeneratives, requereix una comprensió holística de la interacció de la genètica, la nutrició, els agents infecciosos, el medi ambient, el comportament i fins i tot les estructures socials.

Gràcies als ponents d'aquesta Universitat per haver aconseguit amb escreix apropar-nos a la medicina del segle XXI.

Gràcies al Dr. Salvador Macip, director dels estudis de ciències de la salut de la Universitat Oberta de Catalunya, que ja ens va acompanyar durant la XXII Jornada de les ciències al mes de març amb alumnes de batxillerat dels tres sistemes educatius. Algunes vocacions mèdiques van néixer d'aquella trobada. Us reitero el nostre agraïment per haver estat el moderador d'aquesta Universitat i per la vostra gran capacitat de síntesi i de divulgació del coneixement científic, i, sens dubte, per les vostres qualitats humanes. Us desitjo molts èxits en la vostra recerca sobre el càncer i l'envelliment i en el camí paral·lel que dueu com a escriptor.

Gràcies al Dr. Hervé Chneiweiss, president del Comitè d'Ètica de l'Institut Nacional de la Salut i de la Recerca Mèdica i investigador del cervell, "aquesta màquina extraordinària que ens connecta amb el món". La seva recerca i la seva tasca en comitès d'ètica arreu del món ens han portat a interrogar-nos sobre la vida i la mort i, parafrasejant-lo, a trobar els límits entre la nostra llibertat, la de l'altre i el que ha de ser la regla.

Gràcies a la Dra. Maria Blasco, deixeble d'una de les millors investigadores que ha tingut Espanya, Margarita Salas, que va venir a la Universitat d'Estiu d'Andorra el 1998 i el 2010. Maria Blasco dirigeix en cos i ànima el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas de l'Estat espanyol (un dels deu millors del món i el segon d'Europa), que aposta perquè visquem més i millor estudiant l'impacte dels telòmers i de la telomerasa en la salut i en l'envelliment.

Gràcies al professor Bruno Dubois, cap del departament de malalties cognitives i conductuals del prestigiós hospital parisenc Pitié-Salpêtrière, un dels millors especialistes francesos de l'Alzheimer i que ens ha explicat el que representa aquesta malaltia, que implica lesions cerebrals específiques i trastorns de la memòria, quan no sabem retrobar el nostre edèn interior on s'atresoren records i felicitat. Ho hem pogut escoltar de la mà d'un investigador implicat i un home de terreny que segueix els pacients i acompanya les seves famílies.

Gràcies a la Dra. Carme Torras, professora d'investigació a l'Institut de Robòtica i Informàtica Industrial, del CSIC i Universitat Politècnica de Catalunya i també escriptora de ciència-ficció. La seva recerca centrada en la robòtica assistencial hospitalària i domiciliària serà molt important quan els que formem part de la generació del *baby-boom* ens anem fent grans. Tal com ho expressa, la tecnologia ens ha d'ajudar a construir un món millor. Per preservar la dignitat humana sempre hem de tenir en compte la vessant ètica i que les millores tecnològiques siguin moralment acceptables.

Un fil conductor els uneix a totes i a tots: amor per la ciència; molta dedicació i treball en equip; perseverança; organització; empatia i humilitat, que consumeixen sense moderació.

Crec fermament en el progrés i en la ciència. Hem de tenir confiança en la humanitat i en la mobilització col·lectiva, com vàrem demostrar durant la pandèmia de la COVID-19.

M'he sentit honorat d'haver pogut compartir amb tots vostès aquest cicle de conferències, en el qual he après molt.

Ens retrobem l'any vinent al voltant d'un altre tema d'interès.

Permeteu-me d'acabar amb una citació de la premi Nobel de física i química Marie Curie:

“Sense la curiositat de la ment, què seriem? Tal és la bellesa i la noblesa de la ciència: un desig infinit de traspasar els límits del coneixement, de caçar els secrets de la matèria i de la vida sense cap idea preconcebuda de possibles conseqüències.”

Una frase cèlebre que resumeix en part el sentit de la vida i de la ciència.

Queda clausurada la 39a Universitat d'Estiu i Tardor d'Andorra.

Moltes gràcies.

Ladislau Baró Solà

Ministre de Relacions Institucionals, Educació i Universitats