

**DESTAQUEM**

## Entrevista al Dr. Jordi Surrallés, director del Servei de Genètica

### “Estem a l'inici del que anomenen la Revolució genòmica de la medicina genètica”

#### Per què es va decidir per la genètica?

D'això fa molts anys ja! Suposo que igual que amb moltes altres coses de la vida que hi ha una persona que et marca, a mi, en aquest cas, el que em va marcar va ser un catedràtic de genètica de l'Autònoma. Quan vaig començar a estudiar aquesta assignatura realment em va cridar molt l'atenció. Fins aleshores jo havia estat un estudiant regular i va ser a partir d'aquell moment que vaig començar a prendre-m'ho seriosament, perquè vaig descobrir que això era el que a mi m'agradava. I arran d'aquesta assignatura vaig començar a col·laborar amb aquest departament, vaig estudiar, vaig fer el màster, la tesi i, finalment, em vaig dedicar al camp de la genètica.

Aquest és un camp molt dinàmic perquè des del punt de vista tecnològic hi ha hagut una evolució molt i molt gran. Per a que ens fem una idea, fa cinc anys seqüenciar un sol gen, valia, per exemple, mil euros i ara amb mil euros seqüències vint mil gens alhora. Si values el cost de la seqüenciació amb el potencial que tens, ha baixat tant dràsticament que totes aquestes tecnologies que fa tres, quatre anys, eren recerca s'han transferit al camp clínic.

Ara tenim nous aparells que es basen en algorismes diferents i que permeten que puguem seqüenciar de forma paral·lela gran nombre de mostres i això ha permès que molt del que abans només es podia fer amb un projecte de recerca, doncs ara ha passat a ser una cosa relativament barata i per tant assumible per a que es pugui traslladar al dia a dia de l'Hospital.

#### A què es pot aplicar?

Hi ha més de 6.000 malalties genètiques. Nosaltres tenim al voltant de 20.000 gens i d'aquests un percentatge altíssim estan implicats en malalties. Quan hi ha alguna alteració en aquests gens, quan hi ha mutacions, falla aquest gen i desenvolupes una determinada malaltia.

Quin és el problema? Que moltes vegades no és tan senzill com dir un gen, una malaltia, molts cops hi ha varis que participen en controlar una determinada ruta bioquímica... i acabes tenint una malaltia per varies causes, per varis gens,... això dificulta molt el diagnòstic perquè si tu busques mutacions en un gen i aquest gen no en té, has d'anar a buscar en un altre, i no acabes mai. S'encareix i s'alenteix molt el procés.

Avui dia això ha canviat radicalment perquè pots agafar tots aquells gens a l'hora i seqüenciar-los a la vegada. I com que tot el món ho està fent igual, perquè hi ha hagut una expansió a nivell exponencial molt gran i gràcies a internet hi ha moltíssimes bases de dades de cada malaltia, de totes les mutacions... tens molta més fiabilitat. I hi ha moltes eines informàtiques, molts programes, molts software per a que puguis comparar el que tu has trobat amb el que han trobat la resta d'hospitals i centres de tot el món. I clar això et dona molta confiança en el que causa la malaltia. I de cara a la seguretat del pacient i a elaborar un diagnòstic ràpid i permetre que es pugui tractar al pacient a partir de quina mutació té o a poder fer un prenatal si la família vol tenir més fills i ja té un fill amb una malaltia genètica... les aplicacions de la genètica han fet un salt abismal.

### **Expliquin's en què consisteix la tasca del Servei de Genètica d'un Hospital terciari com Sant Pau?**

Nosaltres donem servei al propi Hospital a nivell assistencial. En els casos de mutacions que passen de pares a fills, si hi ha un nen afectat pot ser que el seu germà també ho estigui o que ell quan tingui un fill també pugui estar afectat. Aleshores quan existeix una sospita d'una malaltia genètica automàticament hi ha un circuit on s'agafa una mostra del pacient, normalment és sang (en alguns casos s'ha de fer biòpsia muscular) i aquesta arriba al laboratori. Hi ha un laboratori que fa l'extracció del DNA del pacient, i aquest DNA entra en el Servei de Genètica i es fan les proves en funció de quina patologia se sospita que té. Moltes vegades trobem la causa, la mutació que ho ha causat, el gen concret que ha generat aquella malaltia i finalment es fa un informe que es deriva cap al clínic que t'ha demanat aquesta prova. Després el que es fa és el que es diu el consell genètic. Es concerta una entrevista amb les famílies i se'ls hi explica el que s'ha esbrinat i quines proves es faran; quines conseqüències tindrà pel pacient i per la família; es fan recomanacions de si cal fer una anàlisi, si hi ha cosins o fills que també poden estar afectats i aquí es tanca aquest cercle assistencial a nivell intern.

D'altra banda, el Servei de Genètica de Sant Pau és a més, un dels primers serveis de Genètica de l'Estat espanyol i hi ha moltes proves de les que som referents a nivell de diagnòstic. Vol dir que no només donem servei al nostre Hospital sinó que també ho donem a d'altres hospitals de la resta de l'Estat que ens envien les seves mostres per a que nosaltres els hi fem un diagnòstic. És un servei extern, en aquest cas tu no veus el pacient, però sí que tenim una mostra de sang que entra en aquest circuit, on fem l'anàlisi genètic i en aquest cas s'envia el resultat a aquest hospital que, evidentment, ha de fer una contribució econòmica (per les proves externes que es fan) que també és important per a nosaltres a nivell d'ingressos.

### **Quins projectes pensa engegar en aquesta nova etapa on vostè està al front?**

He aterrat fa relativament poc i estic encara en fase de veure com funciona el Servei en el context de Sant Pau. El que sí que tinc és la intenció, amb l'ajuda dels meus adjunts i dels tècnics, i amb la col·laboració de la resta de serveis de l'Hospital, de fer un esforç per intentar penetrar cap a l'Hospital amb més empena. El fet de que puguem seqüenciar molta més informació a menys cost ens ha de permetre, en els propers anys, ser capaços d'assumir més activitat. I òbviament l'activitat que prioritzarem serà la que vingui del propi

Hospital, i també hem d'intentar evitar que s'hagin d'externalitzar algunes proves. Hi ha moltes malalties genètiques i no sempre podem assumir les proves de totes.

El primer pas seria fer un esforç per donar més activitat i això passa inevitablement per potenciar totes aquestes noves tecnologies de seqüenciació. Hores d'ara tenim un aparell de seqüenciació de nova generació, però en breu, en els pròxims mesos s'incorpora a l'Hospital un nou aparell de seqüenciació massiu, que multiplicarà gairebé per 10 el potencial de seqüenciació del centre i l'expansió de l'activitat del Servei inevitablement passa per fer un ús d'aquesta plataforma. Aquest és un dels aspectes que evidentment intentarem potenciar.

Cal dir que he heretat un Servei amb molt prestigi gràcies a la feina de molts anys de la meva antecessora, la Dra. Montserrat Baiget i aprofitar aquest prestigi que té i l'esbrancida que esperem tenir gràcies a l'arribada d'aquestes noves tecnologies i que a mi em tocarà incorporar de forma rutinària en el dia a dia de l'Hospital. Penso que tota la feina que s'ha fet en els darrers 20 anys ens posiciona de forma molt positiva de cara al que serà el futur.

### **Què li va fer decidir-se per Sant Pau?**

Bé, jo he estat gairebé 25 anys treballant a la Universitat Autònoma de Barcelona on he fet tots els papers de l'auca: vaig començar de becari, de professor associat, fins ara que era catedràtic i director del meu departament. I allà feia també recerca genètica, molt traslacional, pensant en el pacient. I això fer-ho des de la universitat realment és molt complicat. No perquè no es pugui fer bona recerca a la universitat, sinó perquè els pacients estan en un lloc i la recerca està en un altre i acabava sent un fre.

Després també va pesar en la meva decisió el fet que havia anat aprenent i agafant experiència en el diagnòstic de malalties i tot aquest potencial que tenien allà estava molt restringit perquè la universitat no és un centre assistencial, quedava tot en el marc teòric. El fet de poder aplicar tots aquests coneixements en un àmbit assistencial i en un Hospital de referència com és Sant Pau, em resultava molt atractiu. I al saber que hi havia un nou institut i que això era com la plataforma que té l'Hospital per potenciar la recerca biomèdica, resultava una situació ideal. Una oportunitat de poder traslladar tota la meva activitat de diagnòstic a nivell de recerca en el lloc on realment és valorada, és útil i pot oferir una plataforma per créixer i per crear moltes coses que des de la universitat, en el món acadèmic no pots fer.

També va pesar en la meva decisió el fet de que dintre de la missió de l'Hospital està el potenciar les tres potes: assistència, recerca i docència. I que es va acceptar el mantenir la meua plaça com a professor vinculat a la UAB i per tant jo puc conservar l'activitat docent, que per a mi és essencial. I que a més és una forma d'estar en contacte amb els alumnes, amb el nou talent, amb gent que ve aquí a fer coses i a través de la docència pots incorporar a estudiants de doctorat, que dinamitzin i augmentin la massa crítica del Servei i això és fonamental, tenir gent jove, sang fresca, noves maneres de treballar.

I també cal dir-ho també va pesar el suport que vaig sentir en tot moment, del propi Servei, de la direcció del Servei, de les adjuntes ... I el fet de saber que jo aniria a treballar

a un lloc on seria ben rebut, on tindria la col·laboració de tothom per aixecar coses noves... hi havia il·lusió i això per a mi va ser una motivació.

### **És la Genètica l'esperança de trobar a curt o mig termini la cura a malalties com és el cas d'alguns tipus de càncer?**

Hi ha al voltant d'un 10% de càncers hereditaris. On el que es transmet és la predisposició a tenir aquest càncer, això es deu a mutacions en gens que passen de pares a fills, i aquestes mutacions fan que les persones tinguin una major tendència a patir-ne.

D'altra banda, tots els tumors tenen mutacions i moltes vegades aquestes mutacions són decisives per a fer el tractament. Hi ha algunes que determinen quin és el tractament que serà més eficaç o que expliquen la resistència a uns medicaments concrets i això ja té importància a nivell de present, però amb la incorporació d'aquestes noves tecnologies que comentava abans -i que faciliten tot aquest tipus d'anàlisis- el futur serà el que anomenem Medicina "4p": personalitzada, participativa, preventiva i predictiva. En el sentit de que tu pots analitzar a una persona i en funció dels seus gens, el seu perfil, definir quin és el millor tractament o preveure si aquella persona respondrà o no a aquell fàrmac. I ja s'està fent això! hi ha molts tipus de quimioteràpia i altres teràpies de malalties oncològiques que se sap que en funció de quina genètica tens no respondràs a aquell fàrmac. I per tant, l'oncologia del passat que era anar fent tractaments de prova i error, sabent que hi havia un percentatge de pacients que no respondrien al millor tractament possible, i igualment es feia a tots i després als que no responien se'ls hi donava una segona químio... això cada cop anirà disminuint i es donarà als pacients aquell medicament que tindrà més probabilitats de que la persona respongui.

Després hi ha un altre aspecte important de la Genètica, la medicina genòmica. En el sentit de que cada dia hi ha nous medicaments que estan sortint en funció de la mutació que té aquell pacient. Per exemple, hi ha una distròfia que si tens determinada mutació en el gen x, hi ha un medicament només per això.

Un altre tema és el de la teràpia gènica, moltes malalties genètiques es podran curar, de fet alguna ja s'està curant, gràcies a ella. Jo ara mateix estic implicat en un assaig clínic d'una malaltia que es diu anèmia de Fanconi que tenen mutacions en un gen, i el que fem és que agafem les cèl·lules del moll d'os del pacient i com si fos un autotrasplantament, les traiem del pacient i les infectem amb un virus que dintre hi ha el gen sa. Aleshores entra amb el virus el gen sa dintre de les cèl·lules, es corregeixen, es curen i aquestes cèl·lules corregides es tornen a injectar en el pacient. I no hi ha rebuig perquè són les pròpies del pacient.

A nivell terapèutic, això ja és més excepcional però també s'està fent, és el que alguns mitjans han anomenat "els nens medicament". És a dir, quan hi ha un nen amb una malaltia genètica que es pot curar per trasplantament, si els pares volen tenir un altre fill, assegurar que el següent serà sa i a més a més compatible amb el germà, per poder-li fer un trasplantament de moll d'os. I això amb la primera malaltia que es va fer va ser precisament amb aquesta que jo treballo, amb l'anèmia de Fanconi, gràcies al que es diu

un diagnòstic genètic preimplantacional. S'agafen espermatozoides del pare i òvuls de la mare i es fa una fecundació in vitro i quan aquesta té vuit cèl·lules se n'agafa una i es pot saber si aquest embrió és compatible i és sa. I si és compatible i sa, aleshores el catèter s'implanta l'úter matern i al cap de nou mesos neix un nen que t'assegures que li pot salvar la vida al seu germà. Això ja s'ha portat a terme en varies patologies i és de les formes en que la genètica pot contribuir a la teràpia. No només és fer diagnòstic.

### **Quantes malalties tenen un component genètic?**

Hi ha més de 7.000 malalties genètiques. Algunes són molt prevalents, les tenen un percentatge gran de la població, però la gran majoria són rares o molt rares. I això ho dificulta molt perquè no hi ha cap centre amb experiència acumulada, en el sentit el que aquell metge que veu aquell nen amb aquella malaltia igual és el primer cop que ho veu i probablement no en tornarà a veure cap cas més durant la seva vida professional. I per tant, aquestes malalties estan molt deseparades, a vegades els pacients van rotant pels hospitals i es tarden anys a fer un diagnòstic.

Hi ha molta més patologia genètica de la que som conscients. Hi ha més de 400 malalties genètiques només de la pell, més de 200 gens implicats en cardiopaties genètiques, quan parlem de mort sobtada moltes vegades és degut a una mutació en un gen... Si hi ha una persona que ha patit una mort sobtada i tu pots saber quina mutació té, pots prevenir que els hi passi als seus germans, als seus fills...

### **És la genètica una de les especialitats amb més futur?**

Sí, si digués jo que no... i penso també que és una afirmació compartida per tothom. Gràcies a aquest boom que hi he hagut, que ve de fa 15 anys enrere, quan es va crear el primer seqüenciador de tot el genoma humà i tot això ha fet que moltes patologies de les que no se sabia la causa, ara se sap.

Jo estic subscript a moltes revistes científiques i és constant que s'estan descobrint gens lligats a diferents malalties i, en paral·lel, un cop has identificat el gen implicat pots començar a entendre que falla en aquest malalt i és el primer pas per trobar una teràpia. Quan entens la patologia és quan pots trobar la manera de reparar aquest problema i trobar un medicament que el curi.

I de forma exponencial estan sortint també noves teràpies per malalties. Una d'elles és la teràpia gènica que hem comentat, però molts altres medicaments que estan sortint i que amb insistència i perseverança en aquest camp probablement en les properes dècades moltes malalties que hores d'ara són incurables es podrà trobar o bé una curació o convertir-les en cròniques o en el cas de les patologies evolutives poder-les endarrerir.

### **Si arriba un moment que la ciència permet la selecció genètica d'embrions per preveure malalties, com es pot gestionar tot això? On han de ser els límits?**

Això és un tema de bioètica important. Òbviament quan es tracta d'estudiar un embrió per poder seleccionar un nen que neixi sa, gairebé tots estaríem d'acord. El tema està en seleccionar un embrió per un caprici des del punt de vista mèdic injustificat. Aquí és on probablement hauríem de posar els límits. Ara bé, els límits al cap i a la fi els posa la societat, els científics fem el que ens permeten les lleis. És impensable jo aquí fent



experiments il·legals, no tindria sentit, i a més ningú me'ls finançaria... aleshores, qui fa les lleis? Les lleis les fan els polítics que són els que han estat escollits pel poble i en el cas d'una democràcia a les urnes.

És un debat bioètic, que té un component religiós que depèn en quins països s'ha de tenir en compte. Quan es va començar a fer trasplantaments també hi havia discussions de si era una part de l'ànima, però tot això a mesura que va progressant la societat va canviant també. És un debat dinàmic, i ara tenim la sort de que vivim en un sistema democràtic on tenim lleis que marquen on estan els límits de tot. I bé, està clar que dins d'aquest marc és on ens hem de moure els científics i els investigadors.

### **En quin moment es troba ara la Genètica?**

Ara mateix el que és la Genètica mèdica, la Genètica clínica, està en el moment més esplendorós de la seva història, que no és molt antiga, perquè fa cinquanta anys no hi havia Genètica mèdica, pràcticament. No hi havia la possibilitat d'estudiar, de seqüenciar a les persones. Jo això ho he viscut en els últims quatre o cinc anys, hi hagut un canvi bestial! Ens els congressos de genètica humana de fa 10 anys eren quatre gats i dos o tres empreses que posaven els estands i ara són enormes, participen centenars d'empreses i això ha generat de forma exponencial un creixement molt gran. Han sortit multitud de petites Spin-off en aquest sector, a Catalunya i a Espanya, en el sector del diagnòstic, i s'ha dinamitzat l'economia a petita i a gran escala.

Hem tingut aquesta expansió, a nivell tecnològic, a nivell personal, a nivell de recursos humans, de potenciar l'economia que és molt gran. I més recentment ha sorgit la possibilitat d'editar genomes que és la tecnologia del CRISPR. Ara hi ha unes eines biotecnològiques. Al final el genoma són unes lletres que es van repetint de formar determinada i acaben donant un missatge, una informació genètica que implica que funcionin o no funcionen les coses si hi ha una lletra malament. Ara hi ha la possibilitat d'editar aquestes lletres, canviar-les de lloc, posar un text diferent i això fa uns anys era molt complicat i car, ara es pot fer amb moltíssima facilitat gràcies a aquesta tecnologia.

### **I quines aplicacions té?**

A nivell assistencial encara estem lluny, tot i que ja hem començat a fer alguns assajos amb ratolins i alguns amb humans, senzills. Estem parlant, per exemple, de la possibilitat de fer autotrasplantaments. És a dir agafar un determinat teixit i poder-lo manipular genèticament per a corregir aquelles mutacions que han causat la malaltia. Això encara és ciència ficció però s'està fent, en el nostre laboratori s'està fent amb cèl·lules humanes en cultius i hi ha el potencial de poder-ho traslladar amb relativa facilitat a l'àmbit clínic.

En comptes d'infectar les cèl·lules amb un virus per introduir el gen correcte, el que podem fer directament és corregir el gen de la cèl·lula. Això ha revolucionat el camp perquè és molt més fàcil ara fer anàlisis genètiques, és a dir introduir mutacions, treure-les, posar, canviar aquí, canviar allà per veure com funcionen les coses. Donar resultats a nivell teòric que després es poden aplicar. I està permetent avançar a marxes forçades en tot el que és recerca genètica.

A nivell mundial hi ha hagut un boom també en els darrers dos, tres anys. El que estem fent ara no té res a veure amb el que es feia fa quatre o cinc anys, des d'un punt de vista

conceptual, tecnològic, ha fet un canvi bestial i les aplicacions biomèdiques de tot això són enormes, en múltiples camps de les malalties humanes. Estem a l'inici del que anomenen la Revolució genòmica de la medicina genètica. Al laboratori de seqüenciació probablement li direm el laboratori de genètica mèdica o de medicina genòmica. És fer aquest canvi de paradigma, d'anar al detall a fer coses amb molta més translació a nivell clínic.

I allò que fa dos o tres anys era només recerca, ara comença a ser assistència. Ha anat tant de presa, tant de presa, que molta gent s'ha quedat descol·locada pel camí. I aquest és el perill, que si no estàs en el tren, passa sense tu...

Evidentment si el servei de Genètica no anés avançant al ritme en el que es mou aquest camp, dintre de quatre dies quedaria obsolet i hauríem de tancar, no podríem donar un servei adequat. La resta del món continua corrent. És un AVE que va tant ràpid que realment si no estàs ja dintre del tren no tens temps d'adaptar-te als canvis tant forts que hi ha, i això és una amenaça, però alhora una motivació, el fet de poder estar en aquest tren, sempre que l'Hospital ho tingui clar.

I a nivell de direcció de Sant Pau es vol potenciar totes aquestes aplicacions de la Genètica, i per això s'incorpora aquest nou seqüenciador i em sento amb el suport de la institució, per anar cap aquesta direcció que és cap a on va el món. Cap a on van tots els Hospitals importants d'Espanya i de l'estranger.