

# Cap a la genètica assistencial interdisciplinària i transversal: evolució de cinquanta anys en un hospital terciari a partir de la pediatria

Teresa Vendrell, Alberto Plaja, Carmen Mediano, Irene Valenzuela, Anna Maria Cueto, Anna Abulí, Marta Codina, Eulàlia Rovira, Paula Fernández, Ivón Cuscó, María Antolín, Guillermo Tarraso, Orland Díez, María Jesús Barragán, Mercè Gallardo, Elena García Arumí, Eduardo F. Tizzano

Àrea de Genètica Clínica i Molecular i Grup de Medicina Genètica VHIR. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

## RESUM

L'objectiu d'aquest treball és analitzar l'evolució de la demanda assistencial i les possibilitats diagnòstiques, en la consulta de genètica clínica d'un hospital de tercer nivell durant els últims cinquanta anys i també a partir dels seus inicis com a consulta específica de Pediatria.

S'hi analitzen tant els motius de consulta com les proves de laboratori disponibles per arribar al diagnòstic dels pacients valorats durant el període 1968-2018, a la consulta de Genètica Clínica i al Laboratori de Genètica. A partir de 200 consultes anuals, en els primers anys, arribem a l'actualitat, en què se'n fan al voltant de 8.000 (entre primeres, successives i interconsultes), distribuïdes en Genètica Clínica i Assessorament Genètic, fins a un total de més de 32.000 pacients visitats durant aquests cinquanta anys.

Al Laboratori de Genètica, l'evolució abasta des de l'estudi del cariotip convencional fins a l'aplicació de les tecnologies genòmiques actuals, i s'hi fan més de 9.000 estudis anuals de pacients de l'Hospital. Amb la incorporació de noves tecnologies moleculars s'ha canviat el paradigma de l'estudi genètic i s'ha aconseguit un rendiment millor: s'han pogut incrementar els diagnòstics i també s'ha reduït el temps necessari per obtenir-los.

A més de la transformació del genetista que col·labora en el seguiment multidisciplinari dels pacients, s'evidencia un canvi i una diversificació del motiu de consulta i s'estableix el valor de la incorporació, a partir del 2010, de professionals especialitzats en assessorament genètic per donar resposta a aquesta demanda.

Els canvis experimentats en els motius de consulta, els diagnòstics i les proves de laboratori fetes durant tots aquests anys reflecteixen la importància de la incorporació i la interacció, en una mateixa àrea o unitat assistencial, de professionals especialitzats en genètica clínica, assessorament genètic i laboratori de genètica integral (també amb bioinformàtics). El reconeixement de l'especialitat és fonamental per aconseguir l'espai professional i assistencial adequat per a tots aquests especialistes en el camp de la

genètica, amb la perspectiva de la incorporació de la genòmica a la salut pública.

**Paraules clau:** Genètica clínica. Assessorament genètic. Dismorfologia. Laboratori de genètica. Biologia molecular. Seqüenciació massiva. Genòmica.

## HACIA LA GENÉTICA ASISTENCIAL INTERDISCIPLINARIA Y TRANSVERSAL: EVOLUCIÓN DE CINCUENTA AÑOS EN UN HOSPITAL TERCIARIO A PARTIR DE LA PEDIATRÍA

El objetivo de este trabajo es analizar la evolución de la demanda asistencial y las posibilidades diagnósticas en la consulta de genética clínica de un hospital de tercer nivel a lo largo de los últimos 50 años a partir de sus inicios como una consulta específica de Pediatría.

Se analizan los motivos de consulta y las pruebas de laboratorio disponibles para llegar al diagnóstico de los pacientes valorados en el período 1968-2018 en la Consulta de Genética Clínica y el Laboratorio de Genética. A partir de 200 consultas anuales en los primeros años llegamos a la actualidad, en que se realizan alrededor de 8.000 visitas (primeras, sucesivas e interconsultas) distribuidas en Genética Clínica y Asesoramiento Genético (32.000 pacientes visitados hasta la fecha).

En el laboratorio de Genética la evolución abarca desde el estudio del cariotipo convencional hasta la aplicación de las tecnologías genómicas actuales realizando más de 9.000 estudios anuales de pacientes del Hospital.

Además de la transformación del genetista clínico colaborando en el seguimiento multidisciplinar de los pacientes, se evidencia un cambio y diversificación del motivo de consulta y se establece el valor de la incorporación de profesionales especializados en asesoramiento genético (a partir de 2010) para dar respuesta a esta demanda. Con la incorporación de nuevas tecnologías moleculares se ha cambiado el paradigma del estudio genético con un incremento importante del rendimiento y mejoría en el tiempo en obtener resultados diagnósticos.

Los cambios experimentados en los motivos de consulta, los diagnósticos y las pruebas de laboratorio realizadas a lo largo de estos años reflejan la importancia de la incorporación e interacción, en una misma área/unidad asistencial, de profesionales especializados en genética clínica, asesores genéticos y laboratorio de genética integral (incluyendo bioinformáticos). El reconocimiento de la

Correspondència: Eduardo F. Tizzano  
Àrea de Genètica Clínica i Molecular, Hospital Universitari Vall d'Hebron  
Pg. de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona  
etizzano@vhebron.net

Treball rebut: 21.08.2020  
Treball acceptat: 28.10.2020

Vendrell T, Plaja A, Mediano C, Valenzuela I, Cueto-González AM, Abulí A, Codina M, Rovira E, Fernández P, Cuscó I, Antolín M, Tarraso G, Díez O, Barragán MJ, Gallardo M, García-Arumí E, F. Tizzano E.

Cap a la genètica assistencial interdisciplinària i transversal: evolució de cinquanta anys en un hospital terciari a partir de la pediatria. *Pediatr Catalana*. 2021;81(2):63-70.

especialidad es fundamental para conseguir el espacio profesional-asistencial adecuado de todos estos especialistas en el campo de la genética con la perspectiva de la incorporación de la genómica en Salud Pública.

**Palabras clave:** *Genética clínica. Asesoramiento genético. Dismorfología. Laboratorio de genética. Biología molecular. Secuenciación masiva. Genómica.*

### TOWARDS INTERDISCIPLINARY AND TRANSVERSAL CLINICAL GENETICS: A 50-YEAR EVOLUTION FROM PEDIATRICS IN A TERTIARY HOSPITAL

The objective of this work is to analyze the evolution of the demand and the diagnostic capabilities in the clinical genetics service of a tertiary hospital over the last 50 years from its initiation as a specific pediatric consultation. The reasons for consultation are analyzed as well as the laboratory tests available to reach the diagnosis of the patients evaluated in the period 1968-2018 at the Clinical Genetics Service and the Genetics Laboratory.

From 200 consultations/year in the first years, we have reached around 8,000 visits (first, follow-up, and internal consultations) distributed in Clinical Genetics and Genetic Counseling (32,000 patients visited to date).

The Genetics Laboratory evolved from the study of the conventional karyotype to the application of state of the art genomic technologies, carrying out more than 9,000 annual studies from patients followed-up in the hospital.

In addition to the transformation of the role of the clinical geneticist into a member of the multidisciplinary care team, there is evidence of a change and diversification of the reasons for consultation and in the value of incorporating professionals specialized in genetic counseling (starting in 2010) to respond to this demand. With the incorporation of new molecular technologies, the paradigm of the genetic study has changed, with a significant increase in performance and improving time to diagnostic results.

The changes experienced in the reasons for consultation, diagnoses and laboratory tests carried out throughout these years reflect the importance of the incorporation and interaction, in the same healthcare area or unit, of professionals specialized in clinical genetics and genetic counseling, with a comprehensive genetics laboratory (including bioinformatics). Recognition of the specialty is essential to create a space in healthcare and in professional development for all these specialists in the field of genetics, with the ultimate goal of incorporating genomic medicine as part of public health.

**Keywords:** *Clinical genetics. Genetic counseling. Dysmorphology. Genetics laboratory. Molecular biology. Whole genome sequencing. Genomics.*

## Introducció

El camp de la genètica humana ha avançat molt i ha provocat una transformació global de la comprensió dels mecanismes biològics implicats en el desenvolupament de les malalties de l'ésser humà. En la medicina actual hi ha una nova aproximació integral de les malalties de base genètica, que va des dels seus fonaments etiològics i els determinants i modificadors que influeixen en el seu desenvolupament fins a les alternatives d'intervenció terapèutica avançada<sup>1</sup>. Per arribar a aquest present hi ha un recorregut tan important com imprescindible per acumular experiència, i descriure'n el desenvolupament i l'evolució és fonamental per a l'enfocament de les perspectives de futur de la medicina, amb un eix central que correspongui a la genètica.

La genètica com a especialitat mèdica no està reconeguda ni reglada a Espanya, tot i que els professionals,

sanitaris i investigadors dedicats a aquesta disciplina sempre han treballat per aconseguir aquest reconeixement, que permetria normalitzar l'aplicació dels coneixements en genètica humana a la pràctica clínica diària i a la formació d'especialistes, com a disciplina imprescindible en el present i en el futur<sup>2</sup>.

La finalitat d'aquest treball és analitzar l'evolució de la demanda assistencial, el valor de la consulta de genètica clínica i l'assessorament genètic, en el marc de la pediatria, i les millores tecnològiques de laboratori en un hospital públic de tercer nivell, durant els últims cinquanta anys. També, i no menys important, reconèixer el mèrit de tots els professionals que, amb la seva feina i dedicació han fet possible la consolidació de l'actual Àrea de Genètica Clínica i Molecular de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron com a estructura transversal, dins d'un marc de complexitat hospitalària.

## Context històric

L'evolució de la genètica clínica ha anat paral·lela als avenços científics i a l'aplicació de la tecnologia a l'estudi de les malalties genètiques. Des del coneixement de l'estructura cel·lular i les lleis de l'herència, passant per la possibilitat de visualitzar i analitzar els cromosomes, fins a comprendre l'estructura de la molècula de DNA i la possibilitat de manipular el material genètic (Taula I; inclou cites 3-29).

La transmissió dels trets genètics sempre havia despertat l'interès d'estudiosos i científics, i les lleis de Mendel, que van explicar les bases de l'herència i havien estat publicades l'any 1866, però ignorades durant trenta anys, van tornar a ser descrites pels botànics Hugo de Vries, Carl Correns i Erik Tschermak<sup>9</sup>.

El model de l'estructura de doble hèlix de la cadena de DNA, descrit per Francis Crick i James Watson el 1953<sup>12</sup>, i que es basa en els resultats de difracció de raigs X del DNA de Rosalind Franklin, va permetre entendre la transmissió de la informació genètica a través d'aquest material genètic. El descobriment dels enzims de restricció, a la dècada de 1970, va fer possible començar a estudiar l'estructura molecular dels gens, identificar regions específiques de la cadena de DNA, obtenir còpies i seqüenciar aquest material.

L'any 1956 Tjio i Levan van establir que el nombre de cromosomes per a l'espècie humana és de 46<sup>14</sup>. Tres anys més tard, Lejeune i els seus col·laboradors van descobrir la causa de la síndrome de Down: trisomia del cromosoma 21<sup>15</sup>, i Jacobs i Strong van fer les primeres anàlisis citogenètiques per les síndromes de Turner i Klinefelter.

Pocs anys després de la descoberta de l'estructura de la molècula de DNA, el cardiòleg Victor A. McKusick va fundar una clínica de genètica mèdica a la Universitat John Hopkins i va iniciar una nova etapa amb l'aplicació dels coneixements de genètica a l'estudi de les malalties. Va organitzar la classificació i la descripció de mi-

TAULA I

## Etapas cronològiques i història de la genètica humana (1835-2018)

ANY	ESDEVENIMENT	PROTAGONISTES/REFERÈNCIA
1835	Teoria cel·lular: les cèl·lules amb nucli com a unitats bàsiques.	Matthias J. Schleiden, Theodor Schwann <sup>3</sup>
1859	<i>L'origen de les espècies. Teoria de l'evolució i selecció natural.</i>	Charles Darwin <sup>4</sup>
1866	Investigacions sobre l'herència. <i>Assaig sobre els híbrids vegetals.</i> Fonaments del genotip.	Gregor Mendel <sup>5-6</sup>
1879	Identificació dels cromosomes, amb noves tècniques de coloració.	Walther Flemming <sup>7</sup>
1885	Els cromosomes com a base material de l'herència.	August Weismann <sup>8</sup>
1900	Gens, distribució durant la divisió cel·lular i fecundació. Confirmació de les observacions fetes per Mendel.	Hugo De Vries <sup>9</sup>
1910	<i>Drosophila.</i> Cromosomes XY i herència.	Thomas H. Morgan <sup>10</sup>
1952	Fotografiar la cadena de DNA emprant cristal·lografia de raigs X.	Rosalind Franklin <sup>11</sup>
1953	Model de la molècula de DNA. Els gens determinen l'herència.	James Watson, Francis Crick <sup>12</sup>
1955	Codi genètic compost de triplets de nucleòtids.	George Gamow <sup>13</sup>
1956	Nombre de cromosomes humans, 46. Tècnica de xoc hipotònic.	Joe Hin Tjio <sup>14</sup>
1959	Còpia extra del cromosoma 21, causa de la síndrome de Down.	Marthe Gauthier, Jérôme Lejeune <sup>15</sup>
1960	Catàleg de malalties amb herència mendeliana, MIM ( <i>Mendelian Inheritance in Man</i> ).	Victor A. McKusick <sup>16</sup>
1966	Interpretació del codi genètic i la seva funció en la síntesi de proteïnes. Nobel de Medicina o Fisiologia 1968.	Har Khorana Marshall W Nirenberg <sup>17</sup>
1976	Enzims de restricció. Nobel de Medicina 1978.	Daniel Nathans, Hamilton Smith <sup>18-19</sup>
1985	PCR, reacció en cadena de la polimerasa. Permet amplificar una regió específica de DNA. Nobel de Química 1993.	Kary Banks Mullis <sup>20</sup>
1990 2003	Projecte Genoma Humà. 99% del genoma seqüenciat.	Consorti internacional <sup>21</sup>
2005	Seqüenciació de Nova Generació (NGS).	Voelkerding KV <sup>22</sup>
2012	Teràpia cel·lular i medicina regenerativa. Reprogramació nuclear <i>Induced pluripotent Stem cells</i> (iPS). Nobel de Medicina 2012.	John Gurdon, Shinya Yamanaka <sup>23-24</sup>
2013	Aplicació de la tecnologia <i>Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats</i> (CRISPR).	Francis Mojica <sup>25-26</sup>
2015	Edició gènica. Aplicació en embrions humans.	Fyodor Urnov <sup>27</sup>
2018	Teràpia contra el càncer mitjançant la inhibició de la regulació immunitària. Nobel de Fisiologia i Medicina 2018.	James Allison, Tasuku Honjo <sup>28-29</sup>

lers de malalties amb herència mendeliana en el seu catàleg MIM (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>)<sup>16</sup>.

Aquest nou coneixement i els esdeveniments científics van promoure el naixement de moltes unitats i serveis de genètica, entre els anys cinquanta i setanta, en diferents departaments d'hospitals i universitats, amb l'objectiu comú d'estudiar les bases de les malalties genètiques o hereditàries.

### Inici de la genètica a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron

L'Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH) de Barcelona va ser inaugurat l'any 1955 com a Residència Sanitària i primer hospital del *Seguro Obligatorio* que es construïa a Espanya. Deu anys més tard va iniciar la seva transformació organitzant l'assistència en serveis i seccions altament especialitzats.

En un context internacional de naixement i consolidació de la genètica com a especialitat mèdica, i de modernització de l'HUVH, la Unitat de Genètica (UG) va iniciar la seva activitat a l'Hospital Infantil l'any 1968, com

a unitat mixta clínica i de laboratori, sota la direcció del pediatre Dr. Jordi Prats. Al cap d'uns mesos, en què es van posar a punt diferents tècniques de laboratori i se'n va confirmar la capacitat diagnòstica, es va iniciar l'activitat amb el suport d'un altre pediatre, el Dr. Enric Sarret, a la consulta de genètica clínica, i una infermera especialitzada, Elisabeth Arantegui, al laboratori.

L'objectiu era oferir l'estudi i la informació als pacients i familiars amb anomalies congènites i malalties hereditàries que hi arribaven derivats per diferents especialistes implicats en el seu seguiment clínic. Malgrat els nombrosos avenços en el camp de la genètica humana, que omplien nombroses publicacions científiques, aquests contrastaven amb el poc coneixement que hi havia sobre les causes de les malalties genètiques i encara més amb la poca informació i suport que tenien les famílies afectades. Així doncs, des de l'inici, i a partir de l'impuls i interès d'aquests pediatres per la genètica clínica i la dismorfologia, l'objectiu va ser no tan sols donar suport diagnòstic, sinó també informar pacients, familiars i professionals, i col·laborar amb altres especialistes clínics.

## Consulta de genètica i dismorfologia. Els primers estudis citogenètics

L'aparició de les tècniques de citogenètica que permetien l'estudi dels cromosomes va representar el primer gran impuls per a l'estudi de les malalties genètiques i hereditàries, moltes ja ben descrites per especialistes clínics, però sense etiologia coneguda.

En aquesta primera etapa de la genètica clínica, les tècniques disponibles per al diagnòstic d'aquestes malalties es limitaven a: l'estudi del cariotip, que permetia identificar alteracions en el nombre de cromosomes o anomalies en la seva estructura, com ara delecions i translocacions que, per la seva grandària, es podien observar al microscopi òptic; l'estudi del corpuscle de Barr o cromatina sexual, per determinar el nombre de cromosomes X i l'aplicació de proves diagnòstiques específiques en algunes malalties metabòliques.

Amb els primers estudis de cariotip, l'any 1968, es van diagnosticar un total de vint-i-una anomalies cromosòmiques, la majoria per trisomia del cromosoma 21, encara que el primer cariotip patològic va correspondre a una síndrome de Turner, per monosomia del cromosoma X.

En pocs anys, aquesta activitat va créixer de manera exponencial per l'augment de consultes. Així, el segon any es van doblar les consultes i els cariotips fets i al cap de cinc anys, el 1972, s'havien fet 943 estudis de cariotip i s'havien diagnosticat 245 anomalies cromosòmiques. Aquest augment del nombre de consultes, paral·lel al millor coneixement i interès en el camp de la genètica assistencial, ha estat sempre rellevant i especialment remarcable en els últims anys, amb la incorporació de la consulta d'assessorament genètic (Fig. 1).

Si s'analitzen els diagnòstics de tots aquests anys, s'observa una evolució paral·lela a l'aplicació de noves tècniques. Tant és així que, els primers anys, el percentatge d'anomalies cromosòmiques era elevat (entre el 20 i el 30%), mentre que el diagnòstic de malalties considerades monogèniques, basat en la descripció de les anomalies observades, era molt inferior.

Les primeres síndromes no cromosòmiques o metabòliques diagnosticades van ser les síndromes de Cornèlia

de Lange (1968), Noonan (1970) i Rubinstein-Taybi (1972), totes amb diagnòstic clínic però sense confirmació, ja que la base molecular era desconeguda en aquell moment. Si comparem aquests diagnòstics, observem que en els darrers cinc anys hi ha un increment superior al 30% de diagnòstics confirmats de malalties monogèniques, amb dos casos de síndrome de Cornèlia de Lange per mutació de NIPBL i HDAC8, trenta-quatre casos de Noonan o altres rasopaties per mutacions de gens de la via Ras/MAPK, i cinc casos de Rubinstein-Taybi per mutació/delecció de CREBBP o EP300.

Actualment, la interpretació multidisciplinària de l'anàlisi d'exomes és la tècnica que ha permès resoldre més del 50% dels casos amb sospita de malaltia monogènica (I Cuscó, I Valenzuela i col·l., en preparació).

Tot i que el camp del diagnòstic molecular ha evolucionat i s'ha expandit, especialment durant l'última dècada, amb la definició d'un gran nombre de noves síndromes, nous gens i regions cromosòmiques involucrades en la gènesi dels defectes congènits, la història clínica amb antecedents familiars i l'exploració física minuciosa continua sent la base per poder indicar i interpretar els diferents estudis genètics que portaran al diagnòstic<sup>1</sup>.

A més, l'atenció integral també ha d'incloure la comunicació del diagnòstic, tenint en compte les expectatives del pacient i els familiars, i el suport psicològic especialitzat. Tots aquests aspectes estan englobats en el conjunt de l'assessorament genètic.

## Integració de la consulta d'assessorament genètic

La Convenció Europea sobre Drets Humans i Biomedicina (Council of Europe, 1997) estableix la necessitat d'assessorament genètic apropiat abans i després de fer una prova genètica. Aquesta necessitat es fa evident quan s'analitzen les disfuncions generades per la falta d'informació correcta i d'un adequat assessorament genètic que es tradueixen en una atenció deficient al pacient i un increment innecessari de la despesa sanitària. En la Llei 14/2007 de Recerca Biomèdica, de la legislació espanyola vigent, a l'àrea de les proves genètiques per a l'ús clínic, s'estableix que quan es faci un estudi o prova de genètica clínica s'ha de garantir un assessorament genètic apropiat. L'octubre del 2014, el Ministeri de Sanitat va aprovar una modificació que incorpora l'assessorament genètic en les prestacions bàsiques dels serveis assistencials. D'aquesta manera, l'atenció als pacients i familiars en l'àrea de genètica del Sistema Nacional de Salut comprèn tant l'anàlisi genètica com aquest assessorament<sup>30</sup>.

A la consulta de genètica clínica es va percebre la necessitat de categoritzar les consultes d'assessorament genètic, i l'any 2008 es va iniciar una consulta especialitzada que donava suport tant a la consulta de genètica com a altres serveis de l'Hospital, com la Unitat de Medicina Fetal i Diagnòstic Prenatal i la Unitat de Cardiopaties Familiars. L'increment de sol·licituds que van fer altres serveis, amb el reconeixement del seu bene-

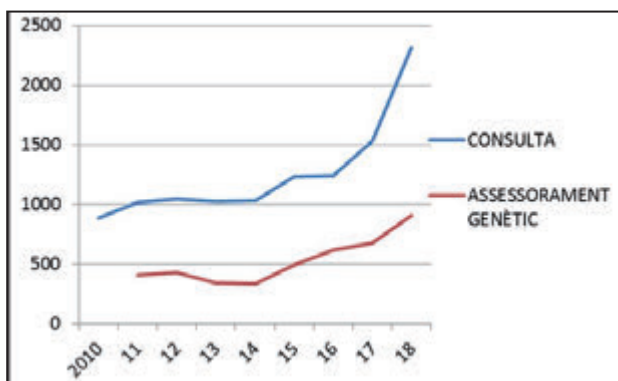


Fig. 1. Increment de les primeres consultes de genètica clínica i assessorament genètic en els darrers vuit anys a partir de la incorporació de la consulta específica d'assessorament genètic.

fici, ha portat al seu creixement constant (Fig. 1). L'assessorament genètic en càncer hereditari es va desenvolupar dins del Servei d'Oncologia com una unitat especialitzada que col·labora estretament en el model transversal d'atenció hospitalària<sup>31</sup>.

En aquest moment som davant el repte de satisfer la demanda creixent d'assessorament a causa de la necessitat de valoració i informació dels resultats d'estudis genètics, que s'han incrementat especialment amb l'aplicació de la seqüenciació massiva<sup>31</sup>.

## La incorporació del diagnòstic prenatal

L'aproximació al diagnòstic prenatal amb l'ecografia bidimensional, els estudis bioquímics i el cariotip va representar un avenç important per al seguiment obstètric i per a l'inici de l'assessorament genètic durant la gestació, amb la incorporació dels genetistes que fins aquell moment només participaven en el camp de la teratologia. El diagnòstic prenatal és una de les àrees que segueix generant més expectatives en la pràctica clínica, i la seva incorporació als serveis de genètica clínica ha constituït un veritable repte.

A Espanya es va iniciar l'aplicació clínica del diagnòstic prenatal l'any 1978 a la Unitat de Consell Reproductiu de l'Hospital Clínic de Barcelona i a la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, amb l'impuls del *Plan Nacional para la Prevención de la Subnormalidad* (Reial decret 2176/1978). L'anàlisi genètica de les mostres prenatales com a rutina diagnòstica es va iniciar en els mateixos centres i serveis que havien desenvolupat la tecnologia per al diagnòstic genètic postnatal i que, per tant, tenien experiència acumulada en aquestes tècniques.

A la UG de l'HUVH s'havien iniciat els cultius de líquid amniòtic i fet els primers diagnòstics prenatales a principis dels anys vuitanta, però no va ser fins l'any 1985, a partir del canvi de la llei d'interrupció de l'embaràs, que es va oferir com a tècnica diagnòstica dins de la salut pública. L'any 1987 es va inaugurar la Unitat de Diagnòstic Prenatal (UDP) dins del Servei d'Obstetrícia.

Amb el propòsit de regular les indicacions de les proves invasives pel diagnòstic citogenètic prenatal, l'any 1996 es va implantar el cribratge bioquímic de segon trimestre, per a totes les embarassades, basat en els valors d'alfa-fetoproteïna (AFP) i fracció beta de l'hormona coriònica (beta-HCG) sumat a l'edat materna. Aquesta prova, feta amb una mostra de sang, seleccionava les embarassades amb una probabilitat superior a 1/270 (valor lliandar) de risc gestacional per trisomia 21. Aquest fet, paradoxalment, va generar un nombre més alt de proves, a causa de l'elevat percentatge de falsos positius, ja que es va mantenir també l'edat materna per sobre dels 35 anys com a indicació d'aquest cribratge.

Un altre fet molt significatiu d'aquesta dècada, i que cal tenir present, és la implementació de les tècniques de reproducció assistida, que va comportar un augment en el nombre d'embarassos múltiples i de proves prenatales, ja que pràcticament en gairebé totes les gestacions *in vitro* s'indicava l'amniocentesi.

L'any 2008 es va introduir el test combinat, bioquímic/ecogràfic, de cribratge de primer trimestre a les dotze setmanes. Els valors amb un risc superior a 1/250 es consideren positius i tributaris de prova invasiva, majoritàriament biòpsia de còrion. En aquest cribratge s'inclouen totes les embarassades sense tenir en compte l'edat materna.

La primera dècada d'aquest segle es va caracteritzar per importants i definitius canvis en el camp del diagnòstic citogenètic prenatal. Les noves tecnologies moleculars i en particular la QF-PCR (*Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction*), que permet descartar aneuploidies freqüents en menys de 24 hores, van ser introduïdes en el programa de diagnòstic prenatal des de l'inici (2001).

L'evolució del diagnòstic prenatal implica, a partir del 2018, ser centre de referència pel cribratge d'aneuploidies fetals en sang materna, diagnòstic prenatal no invasiu (NIPT), aplicant la tècnica de NGS.

## Dismorfologia fetal i registre de malformacions

Els primers registres de defectes congènits van aparèixer a la dècada de 1960, arran de l'epidèmia de la talidomida, i amb l'objectiu d'evitar i controlar l'evolució d'aquests defectes. Més endavant es van assumir altres aspectes, com la investigació etiològica i l'adequació dels sistemes sanitaris per a la prevenció de les malformacions congènites.

En el cas de la UG de l'HUVH, la consideració dels fetus, producte d'interrupció legal de gestació per malformacions, com a font d'estudi i anàlisi va sumar coneixement al diagnòstic fet amb ecografia i citogenètica prenatal i va permetre col·laborar en el Registre de Defectes Congènits de Barcelona (REDCB) i en el de defectes congènits del Vallès (RDCV), ambdós lligats a l'European Registration of Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT, <http://www.eurocat-network.eu/>)<sup>32</sup>.

A partir de la dècada de 1990 es va establir un protocol de col·laboració amb el Servei d'Anatomia Patològica i el d'Obstetrícia per a l'exploració i el diagnòstic etiològic de fetus amb malformacions. La correlació dels resultats de l'exploració prenatal amb les dades de l'estudi de la necròpsia, l'aportació de la genètica clínica i el resultat de l'estudi citogenètic, fet a partir de mostres de líquid amniòtic o de teixit fetal, van permetre en molts casos el diagnòstic per poder donar informació a la parella sobre la causa de les malformacions i el risc de recurrència en futures gestacions. En les dades presentades l'any 2003 s'havien detectat anomalies cromosòmiques com a causa de les malformacions en un 40% dels casos i en un 9% s'havia pogut confirmar una síndrome mendeliana. Tot això va comportar la necessitat d'organitzar la recollida, el registre i l'emmagatzematge de les mostres fetals i, a partir de 2009, vam comptar amb la col·laboració del Biobanc de l'HUVH.

Actualment, la consulta especialitzada d'assessorament genètic treballa de manera conjunta amb el Servei d'Obstetrícia, per als casos d'interrupció de l'embaràs per malformacions o patologia genètica. És un grup

multidisciplinari d'estudi que inclou, a més d'Obstetrícia, Genètica Clínica i Assessorament Genètic, els especialistes d'Anatomia Patològica i el Servei de Diagnòstic per Imatges (Abulí i col·l., en preparació).

## Evolució de les proves diagnòstiques en el laboratori

La figura 2 mostra la cronologia de les diferents proves diagnòstiques que s'han dut a terme amb finalitats assistencials.

### Del cariotip a la citogenètica molecular

La incorporació de la tinció amb bandes Q, l'any 1968<sup>33</sup> i posteriorment bandes G<sup>34</sup> per a l'estudi del cariotip va significar un gran avenç, ja que va permetre una millora important en el diagnòstic d'anomalies cromosòmiques estructurals. La tècnica de bandes Q es va aplicar pocs anys després del seu descobriment i la de bandes G, l'any 1978.

Més endavant i per tal d'aconseguir una caracterització citogenètica més completa dels casos complexos, es van incorporar altres tècniques de bandes: C, R, Nor, DAPI; també de replicació tardana del cromosoma X; d'intercanvi entre cromàtides germanes i de fragilitat cromosòmica, espontània i induïda. L'any 1983, set anys després del seu descobriment<sup>35</sup>, es van incorporar les noves tècniques d'alta resolució, que en aquell moment van significar el màxim per la citogenètica constitucional postnatal.

Amb la introducció de tècniques de genètica molecular, com ara la FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*), l'any 2003, i les de MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), l'any 2008, es van poder detectar anomalies críptiques o submicroscòpiques, identificar cromosomes marcadors i reconèixer

les anomalies dels cariotips complexos. La seva aplicació va permetre incrementar la taxa diagnòstica fins al 5,8% de tots els casos estudiats.

L'any 2006 es va iniciar el Programa de Medicina Molecular i Genètica, integrat per la consulta de genètica i els laboratoris de citogenètica i genètica molecular. D'aquesta manera s'ampliava i millorava la capacitat diagnòstica, i naixia una unitat funcional que abastava des del vessant clínic fins al laboratori diagnòstic.

La introducció de la tècnica de bioxip (*array*) CGH, anomenat cariotip molecular, que permet detectar guanys i pèrdues de fragments de DNA amb una resolució molt superior a la dels estudis citogenètics convencionals, va incrementar encara més la taxa diagnòstica i es va convertir en l'eina diagnòstica amb més rendiment per a l'estudi etiològic de discapacitat intel·lectual, trastorns de l'espectre autista (TEA) i malformacions congènites. Així, aplicada a l'estudi de discapacitat intel·lectual, la taxa diagnòstica es va incrementar fins al 15-18%.

L'any 2010 es va publicar una declaració de consens que recomana l'ús de la tècnica de bioxips com a prova diagnòstica de primera línia, per a persones amb discapacitat intel·lectual o anomalies congènites<sup>36</sup>. A la UG es van iniciar els primers estudis l'any 2012<sup>37</sup> i des del 2016 s'apliquen amb resolució exòmica en gens identificats pel consorci International Standard Cytogenetic Array (ISCA), com d'interès per al diagnòstic de pacients amb discapacitat intel·lectual, malformacions, TEA i un gran nombre de patologies menys freqüents.

### De la seqüenciació Sanger a la seqüenciació massiva

Els ràpids avenços en genètica humana propiciats pel Projecte Genoma Humà, i la introducció de noves tècniques de genètica molecular en l'àmbit de la biomedicina i medicina clínica, han donat com a resultat l'expansió dels diagnòstics genètics. En els últims vint

	1968	1978	1983	1985	1994	2003	2008	2010	2011	2012	2014	2016	2018
NIPT Exoma													
Array prenatal													
NGS													
Bioxip postnatal													
Genètica a la carta													
QF-PCR													
MLPA													
FISH													
Genètica molecular													
Diagnòstic prenatal cromosòmic													
Alta resolució													
Bandes G													
Tinció convencional i bandes Q													

Fig. 2. Cronologia de la incorporació de proves diagnòstiques al Laboratori de Genètica. FISH: *Fluorescence in situ Hybridization*; MLPA: *Multiplex ligation-dependent probe Amplification*; QF-PCR: *Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction*; NGS: *Next-generation sequencing*; NIPT: *Non-Invasive Prenatal Test*.

anys s'han identificat els gens responsables de nombrosos defectes monogènics, i aquest fet ha canviat de manera absoluta les possibilitats diagnòstiques a partir de la consulta de genètica. Això ha permès no tan sols diagnosticar i identificar variants patològiques responsables de nombroses síndromes reconegudes pel seu fenotip, sinó també el diagnòstic presimptomàtic d'algunes malalties genètiques familiars.

Gràcies a la incorporació, l'any 2014, de la seqüenciació massiva al laboratori de genètica, se n'ha ampliat de manera transversal l'aplicació per al diagnòstic molecular de diverses malalties genètiques. Aquest fet ha estat tan rellevant que ha impulsat l'aportació conjunta de genetistes clínics, assessors genètics i biòlegs moleculars, amb el suport de bioinformàtica clínica de manera permanent, per col·laborar de manera multidisciplinària, i al costat d'altres especialistes, en totes les avaluacions i interpretacions de les de nombroses variants genètiques que es generen amb aquests estudis.

Si bé l'aplicació de panells de gens coneguts i relacionats amb diferents grups de malalties ha significat un avenç molt important en el diagnòstic, ha estat l'estudi de l'exoma des d'un vessant assistencial el que ha permès identificar la base genètica de moltes síndromes, ampliar-ne les característiques clíniques i relacionar-ne els gens causals. L'aplicació d'aquesta tecnologia i la interpretació de resultats, basades en la clínica, han permès fer el diagnòstic de pacients que havien quedat sense resoldre després d'aplicar altres tècniques de diagnòstic molecular.

El coneixement de la funció d'aquests gens i les conseqüències de la seva alteració ens han dut a l'anomenada genètica reversa, amb la qual, a partir d'una mutació i del seu fenotip associat, es pot arribar al coneixement de la funció d'un gen.

## Panorama actual

L'any 2014 neix l'Àrea de Genètica Clínica i Molecular (AGCM), per articular el procés de diagnòstic i atenció als pacients amb malalties genètiques i per elaborar accions d'avaluació dels riscos genètics i reproductius per a una persona, parella o conjunt familiar amb antecedents de malaltia congènita o hereditària.

El fet de poder comptar amb personal facultatiu clínic (genetistes clínics i assessors genètics) i de laboratori (citogenetistes, biòlegs moleculars, bioinformàtics) ha fet possible formar un equip multidisciplinari integral que interactua, de manera transversal, amb els diferents especialistes i serveis clínics i de laboratori de l'Hospital per resoldre casos sense diagnòstic i per establir protocols conjunts de seguiment (Fig. 3).

També s'han establert altres prioritats, com la gestió de casos, que requereix el compromís i les competències d'infermeres i altres especialistes, i l'establiment de protocols àgils per a la transició entre pediatria-adolescència-vida adulta per aconseguir la millor cura i tractament que reben aquests pacients.

La voluntat és posar de manifest el valor de la genètica assistencial com a especialitat col·laboradora transver-

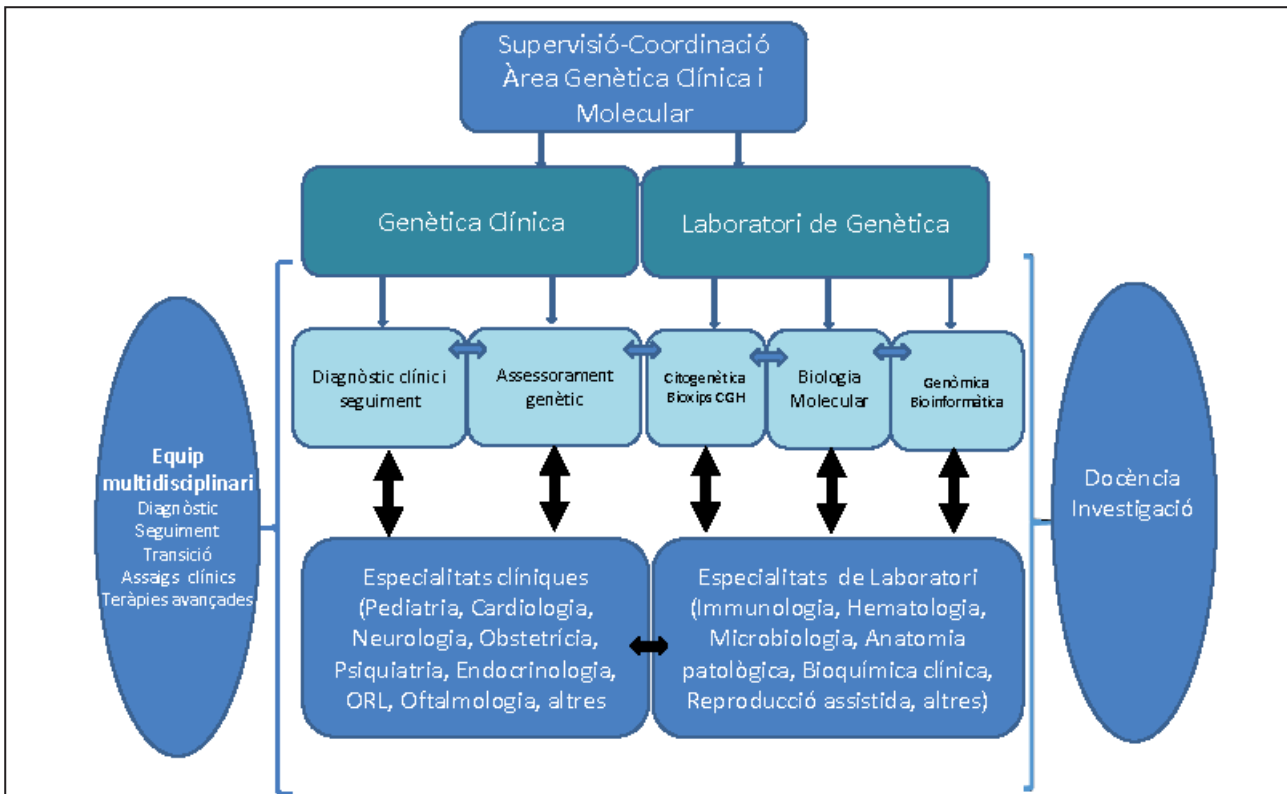


Fig. 3. Estructura i integració de l'Àrea de Genètica en un hospital terciari. A partir de la Genètica Clínica i el Laboratori de Genètica s'estableixen els diferents processos que donen lloc a les interaccions amb les diferents especialitats.

sal i integral (clínica i de laboratori) amb les diferents especialitats. Espanya és l'únic país europeu sense especialitat i això representa un retrocés important en la definició de competències i protocols, i també en una formació adequada. A més, ha relegat el reconeixement de professionals i això ha comportat la inevitable aparició d'intrusismes en certes circumstàncies.

## Perspectives i futur

L'Àrea de Genètica (AGCM) continua tenint nous reptes, tan importants com valuós és l'excel·lent potencial humà de què disposa per aconseguir-los. Som davant la possibilitat d'analitzar el genoma humà, d'interpretar i comparar amb altres pacients o poblacions i de generar grans bases de coneixement que seran sens dubte el fonament per avançar en totes les especialitats mèdiques. Per això necessitarem comptar amb l'ajuda d'experts en la recollida i la interpretació de dades, i apostar per continuar amb la captació de talent i la capacitat de personal facultatiu idoni per a la genètica en la medicina.

És imprescindible el reconeixement de l'especialitat, que donarà l'espai assistencial tant als genetistes clínics i assessors genètics com als especialistes de laboratori de genètica clínica i biòlegs moleculars, tot incorporant també els bioinformàtics com a col·laboradors. Tots són fonamentals per interpretar les dades genètiques.

No menys necessari serà organitzar i establir programes de formació en pregrau i postgrau de genètica per a tots els professionals de la salut. D'aquesta manera es podrà afrontar el gran repte de la genètica i la genòmica en la salut pública<sup>1</sup>, al disposar de la informació genòmica d'una part significativa de la població i extreure, quan sigui necessari, les dades rellevants per al pacient, interpretades, en el context del coneixement de la malaltia, per un equip d'especialistes amb capacitat per transmetre aquesta informació de manera rigorosa i èticament consensuada.

### Agraïment

Els autors volen fer públic l'agraïment a totes les persones que han format part de l'equip de Genètica de l'Hospital Vall d'Hebron en aquests cinquanta anys i a tots els membres actuals de l'Àrea de Genètica Clínica i Molecular pel seu entusiasme i interès constant en millorar l'atenció dels pacients afectats de malalties genètiques.

### Bibliografia

- Tizzano Ferrari E. Clinical Genetics today. *Med Clin (Barc)*. 2017;149(2):75-7.
- Pàmpols T, Ramos FJ, Lapunzina P, Gozalo-Salellas I, Pérez-Jurado LA, Pujol A. A view on clinical genetics and genomics in Spain: of challenges and opportunities. *Mol Genet Genomic Med*. 2016;4(4):376-91.
- Baluska F, Volkman D, Barlow PW. Eukaryotic cells and their cell bodies: Cell Theory revised. *Ann Bot*. 2004;94(1):9-32.
- Charles Darwin. On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life. London: John Murray; 1859. Accessible a la xarxa [data de consulta: 01-06-2020]. Disponible a: <https://doi.org/10.5962/bhl.title.68064>.
- Westerlund JF, Fairbanks DJ. Gregor Mendel's classic paper and the nature of science in genetics courses. *Hereditas*. 2010;147(6):293-303.
- Mendel, G. 1866. Versuche über Pflanzen-Hybriden.–Verhandlungen des naturforschenden Vereines, abhandlungern, brünn. 4:3-47. Accessible a la xarxa [data de consulta: 01-06-2020]. Disponible a: [www.esp.org/foundations/genetics/classical/gm-65.pdf](http://www.esp.org/foundations/genetics/classical/gm-65.pdf).
- Paweletz N. Walther Flemming: pioneer of mitosis research. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2(1):72-5.
- Weismann A. *Essays Upon Heredity and kindred biological problems*. Oxford, Clarendon Press; 1891.
- De Vries H. Sur la fecondation hybride de l'albumen. *C. R. Acad. Sci (Paris)*. 1899;128:973-5.
- Morgan TH. Sex Limited inheritance in drosophila. *Science*. 1910;32(812):120-2.
- Maddox B. The double helix and the 'wronged heroine'. *Nature*. 2003;421(6921):407-8.
- Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*. 1953;171(4356):737-8.
- Gamow G, Ycas M. Statistical correlation of protein and ribonucleic acid composition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1955;41(12):1011-9.
- Tjio J H, Levan A. The Chromosome Number in Man. *Hereditas*. 1956;42:1-6.
- Lejeune J, Gauthier M, Turpin R. Les chromosomes humains en culture de tissus. *C. R. Acad. Sci (Paris)*. 1959;248:602-3.
- McKusick VA. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Disponible a: Accessible a la xarxa [data de consulta: 01-06-2020]. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
- Raju TN. The Nobel Chronicles. 1968: Har Khorana (b 1922); Robert Holley (1922-23); Marshall Nirenberg (b 1927). *Lancet*. 1999;354(9179):690.
- Nathans D, Smith HO. Restriction endonucleases in the analysis and restructuring of DNA molecules. *Annu Rev Biochem*. 1975;44:273-93.
- Smith HO, Birnstiel ML. A simple method for DNA restriction site mapping. *Nucleic Acids Res*. 1976;3(9):2387-98.
- Mullis KB. Target amplification for DNA analysis by the polymerase chain reaction. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1990;48(8):579-82.
- Chial, H. DNA sequencing technologies key to the Human Genome Project. *Nature Education*. 2008;1(1):219.
- Voelkerding KV, Dames SA, Durtschi JD. Next-generation sequencing: from basic research to diagnostics. *Clin Chem*. 2009;55(4):641-58.
- Daley GQ. Cellular alchemy and the golden age of reprogramming. *Cell*. 2012;151(6):1151-4.
- Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells: past, present, and future. *Cell Stem Cell*. 2012;10(6):678-84.
- Mojica FJM, Díez-Villaseñor C, García-Martínez J, Soria E. Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements. *J Mol Evol*. 2005;60(2):174-82.
- Larson MH, Gilbert LA, Wang X, Lim WA, Weissman JS, Lei SQ. CRISPR interference (CRISPRi) for sequence-specific control of gene expression. *Nat Protoc*. 2013;11(1):2180-96.
- Urnov FD. Genome Editing B.C. (Before CRISPR): Lasting Lessons from the "Old Testament". *CRISPR J*. 2018;1(1):34-46.
- Urnov FD. Ctrl-Alt-inDel: genome editing to reprogram a cell in the clinic. *Curr Opin Genet Dev*. 2018;52:48-56.
- Fritz JM, Lenardo MJ. Development of immune checkpoint therapy for cancer. *J Exp Med*. 2019;216(6):1244-54.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Accessible a la xarxa [data de consulta: 01-06-2020]. Disponible a: <https://www.boe.es/eli/es/o/2014/10/31/ssi2065>.
- López-Fernández A, Serra-Juhé C, Balmaña J, Tizzano EF. Integración del asesor genético en el modelo asistencial multidisciplinar en genética clínica y cáncer hereditario. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(2):77-81.
- European Commission. European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies. Accessible a la xarxa [data de consulta: 01-06-2020]. Disponible a: <http://www.eurocat-network.eu/>.
- Caspersson T, Farber S, Foley GE, Kudynowski J, Modest EJ, Simonson E, et al. Chemical differentiation along metaphase chromosomes. *Exp Cell Res*. 1968;49(1):219-22.
- Seabright M. Rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet*. 1971;2(7731):971-2.
- Yunis JJ. High resolution of human chromosomes. *Science*. 1976;191(4233):1268-70.
- Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*. 2010;86(5):749-64.
- Castells-Sarret N, Cueto-González AM, Borregan M, López-Grondona F, Miró R, Tizzano E, et al. Array CGH como primera opción en el diagnóstico genético: 1.000 casos y análisis de coste-beneficio. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89(1):3-11.