

**L'ANATOMIA PATOLÒGICA,
UNA VISIÓ INTEGRADORA DE LA MALALTIA
DES DEL MICROSCOPI FINS AL GENOMA**

REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

**L'ANATOMIA PATOLÒGICA,
UNA VISIÓ INTEGRADORA DE LA MALALTIA
DES DEL MICROSCOPI FINS AL GENOMA**

Discurs d'ingrés llegit per l'Acadèmic electe

DR. ELÍAS CAMPO GÜERRI

Discurs de resposta d'ingrés a la Reial Acadèmia de Medicina

DR. ANTONIO CARDESA GARCÍA

8 d'octubre del 2017

Primera Edició, 2017

Queda rigurosament prohibit, sense l'autorització escrita del titular del Copyright, sota les sancions establertes en les lleis, la reproducció parcial o total d'aquesta obra per qualsevol mitjà o procediment, compresos la repografia y el tractament informàtic i la distribució d'exemplars d'aquesta, mitjançant lloguer o préstecs públics.

© *Elías Campo Güerri*

© *Antonio Cardesa García*

© *Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya*

Edició: Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya

c/. Carme 47, 08001 Barcelona - Tf. 93 317 16 86

e-mail: secretaria @ramc.cat

D.L.: B 22.754 - 2017

Imprès: Trialba

c/ Diputació 216 · 08011 Barcelona · 93 451 65 70

Discurs d'ingrés llegit per l'acadèmic electe
ELÍAS CAMPO GÜERRI

Excel·lentíssim Senyor President

Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,

Distingits companys i amics,

Senyores i senyors,

Les meves primeres paraules són per a expressar el meu agraïment a tots els membres d'aquesta institució per l'honor que m'han conferit per elegir-me Acadèmic Numerari. No puc evitar un emotiu sentiment de responsabilitat que sorgeix de la història i dels il·lustres membres d'aquesta Reial Acadèmia que han configurat la medicina del nostre país en l'actualitat. També vull expressar el meu agraïment a tots vostès per l'amabilitat que han tingut d'acompanyar-nos en un moment que tant representa per a mi. Aquest acte té la seva raó de ser en les contribucions científiques i professionals de la meua labor com a patòleg. Tanmateix, res de tot això no hauria pogut ser sense una concatenació de persones, institucions, moments i decisions que ho han fet possible. Sempre m'ha cridat l'atenció en els discursos d'ingrés dels Il·lustres Acadèmics l'emotiva evocació d'aspectes personals, que contrasta amb la sobrietat impersonal dels actes acadèmics d'altres fòrums. Potser aquesta sigui una de les singularitats d'aquest moment que, entre d'altres coses, compleix amb el deure de reconèixer amb gratitud tots els que han fet possible que siguem el que som. Deia el professor Jacint Corbella a l'acte d'ingrés del

professor Antonio Cardesa en aquesta Reial Acadèmia: “No fem les coses només per nosaltres mateixos, sinó per un col·lectiu, present i futur”.

Abans de començar el meu discurs, voldria fer esment de la figura de l'Acadèmic Numerari el professor Josep Carreras i Barnés, eminent bioquímic i home compromès amb la universitat i la renovació de la seva docència. Avui se m'ofereix l'honor i la responsabilitat de ser-ne el successor en aquesta institució. Vaig tenir el privilegi de conèixer-lo personalment en els moments inicials de la meua carrera al Col·legi Major de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau quan ell n'era sotsdirector. La convivència i l'estudi en aquell ambient era un privilegi, no només per poder residir en aquell marc i estudiar sota les magnífiques voltes de la Biblioteca Cambó, sinó també per poder gaudir de les habituals tertúlies amb el professor Carreras i també amb el director del col·legi, el professor Francisco Marsá, catedràtic de la Facultat de Filosofia i Lletres de la Universitat de Barcelona. Ciència, cultura, art, música... eren temes de debat, acompanyats de seminaris i conferències d'un alt nivell. Allí vaig sentir per primera vegada els conceptes de patologia molecular, magistralment il·lustrats per la seva inigualable capacitat docent.

Carreras va néixer a Palamós el 1943 en una família dedicada a l'ensenyament. Jacint Corbella ens explica en el seu discurs de rebuda a l'Acadèmia que “el seu el pare, quan tenia deu anys, li va regalar un microscopi, per a introduir-lo, de manera suau, en l'interès pel coneixement”. Una anècdota que comparteixo, atès que també els meus pares em va regalar un microscopi que no solament va estimular el meu interès per la ciència, sinó que també va ser l'instrument que em va apropar a la Mariona, una adolescent també interessada per la ciència i que em va captivar per a sempre.

Carreras va estudiar medicina i va ser alumne intern a la càtedra del professor Santiago Vidal i Sivilla. Es va llicenciar el 1965 i va obtenir el grau de doctor l'any 1969 amb una tesi sobre la separació cromatogràfica dels pigments biliars. Va fer una estada post doctoral amb el professor Grisolia al Centre Mèdic de la Universitat

de Kansas (Kansas City, EUA). En tornar va continuar com a professor adjunt i agregat de Fisiologia General i Química Biològica i Fisiologia Especial de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona. Posteriorment va guanyar la càtedra de Bioquímica i Biologia Molecular de la Facultat de Medicina de la Universitat d'Extremadura (1976). Dos anys després va tornar a la Universitat de Barcelona on va romandre fins a la seva jubilació.

Carreras i Barnés va desenvolupar una activa i fructífera activitat investigadora en el camp de la enzimologia i va crear una extensa i prestigiosa escola. Va tenir també una intensa activitat de gestió acadèmica i en institucions científiques i va ocupar els càrrecs de director dels departaments de Fisiologia i Bioquímica (1984-85) i de Ciències Fisiològiques (1999-01), de vicedegà (1981-82) i de degà (1982-84) de la Facultat de Medicina i de president de la Divisió de Ciències de la Salut (1986-88). Va presidir la Societat Catalana de Biologia, la Secció de Biologia de l'Institut d'Estudis Catalans i va ser vicepresident de l'Institut d'Estudis Catalans.

Corbella va captar bé la seva personalitat en el món de la gestió i en l'esmentat discurs ens diu: “Carreras no era una persona lligada als càrrecs. Quan veu que les possibilitats de fer el que considera necessari no van més endavant, ho deixa. Tot i ser un bon negociador, té les idees clares i manté la seva independència. Té el pensament ràpid, de vegades fins i tot massa. Si veu una solució possible, la proposa, alguna vegada massa aviat, sense que els interlocutors s'hagin adonat del que significava o el possible benefici a la llarga.”

La docència i la modernització de l'ensenyament de la medicina va ser una de les seves preocupacions més grans i hi va dedicar grans esforços. Va ser reconegut amb diversos premis com el Premi a l'Excel·lència Professional en Educació del Consell de Col·legis de Metges de Catalunya l'any 2004, el premi Jaume Vicens Vives a la Qualitat Docent Universitària el 2007 i el Premi Antonio Gallego a l'Excel·lència per la seva brillant trajectòria professional en l'educació mèdica el 2013, entre d'altres. Va ser impulsor de l'Associació Catalana d'Educació Mèdica, de la qual va ser el primer president, i

de la Societat Espanyola d'Educació Mèdica. També en aquest àmbit de l'educació mèdica va deixar empremta en una nova generació de professionals implicats en la seva renovació.

Permetin-me ara, a continuació, justificar-los la raó d'aquest moment. I no n'hi ha de més ferma que l'entorn més proper. Vinc de famílies senzilles, arrelades a terres belles però dures, que van construir el nostre present en una lluita, de vegades desesperada, contra la desesperança d'un món destrossat per la persecució i l'exili. Unes famílies que van creure en el treball de l'estudi com la porta que podia obrir el futur per a la pròpia família però també per a la societat que s'havia de recrear. L'adolescència efervescent de somnis i compromisos em va donar el primerenc regal de trobar-me amb l'amistat de la Mariona, amb qui compartim el futur basat en la senzilla idea que, per fer coses bones, primer calia somniar-les. I d'aquí van sortir els nostres fills, l'Elies, la Maria i la Clara, que seguint la nostra esperança de ser fletxes en mans d'un guerrer, ens han dut la Di-Ann amb l'Emiko i el Tabor, el Fran i el Jaba. A tots ells els he robat dies i temps, però sense ells res del que sóc seria. La vida familiar s'ha vist impregnada del mutu compromís professional centrat en la idea de servei que hem compartit amb la Mariona, recentment acceptada com a Acadèmic corresponent d'aquesta institució. La mútua complicitat i comprensió han estat clau per poder créixer junts en aquest camí.

Tampoc seria avui entre vostès sense l'estímul i la motivació per l'anatomia patològica que em va infondre el doctor Antonio Palacín des dels meus anys d'estudiant, quan em va acollir al seu laboratori de l'Hospital Central de la Quinta de Salut L'Aliança en moments difícils de conflictes estudiantils, universitats tancades i docències incertes. En aquells anys complexos, amb la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma tancada per raons polítiques, l'ensenyament de l'anatomia patològica l'impartia de forma magistral Lorenzo Galindo, gairebé de manera clandestina i a hores intempestives, al Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital de Sant Pau. Aquelles ensenyances continuaven amb les d'Antonio Palacín

al microscopi del seu laboratori. Ell va ser qui em va animar a traslladar-me a la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona per incorporar-me com a alumne intern al Servei d'Anatomia Patològica, amb el professor Dídac Ribas i Mujal. Allà vam iniciar una relació professional i d'amistat que continua fins avui amb Josep Antoni Bombí, Sergi Serrano, Pau Duran, Teresa Ribalta, Jaume Ordi i José Ramírez, amb qui hem compartit seqüencialment la direcció del nostre servei en aquests darrers anys. No puc deixar de mencionar el doctor Antoni Rives, que ens va deixar prematurament, per la seva extrema sensibilitat en tants aspectes de la vida que es traslladava a la seva fina percepció del diagnòstic i la correlació clínico-patològica.

El final dels meus estudis universitaris va estar marcat per dubtes professionals entre l'anatomia patològica i la medicina interna, canviant fins a tres vegades de residència, serveis i hospital. La meua inclinació final i definitiva per l'anatomia patològica va venir també de la mà d'Antonio Palacín, que em mostrava preparacions histològiques tenyides amb unes noves tècniques anomenades immunoperoxidasas, on s'hi podien veure molècules a l'interior de les cèl·lules amb el microscopi. He de reconèixer que aquella integració de la morfologia i aspectes funcionals de les cèl·lules em va fascinar i va ser crucial per retornar-me al camí d'una anatomia patològica oberta a noves fronteres. Aviat vaig iniciar amb ell la meua tesi doctoral, en la qual provaríem de demostrar, amb aquelles noves tecnologies, fenòmens de desdiferenciació i transdiferenciació en el càncer de colon.

La meua formació com a especialista en anatomia patològica es va forjar finalment amb els companys i amics de l'Hospital de Bellvitge. Enrique Cañadas dirigia amb generositat un servei modern e innovador. Roger Bernat, Carmen Benasco, Marta Carrera, Juan Carlos Lorenzo, Isidre Ferrer, Valeri Novell, Jaume Casalots i Juan Enrique Ferrer ens ensenyaven patologia en el seu context clínic. He de fer menció de l'especial relació amb Vicens Romagosa, que em va introduir magistralment al món de les neoplàsies hematològiques durant tardes interminables al microscopi múltiple,

compartides amb la meva companya de residència Sara Sancho. La professió s'entremesclava imperceptiblement amb l'enriquidora vida cultural i política de tots ells i amb una relació d'amistat que perdura també fins avui. En una experiència avui incomprendible, en aquell servei vaig sol·licitar com a investigador principal, tot i ser resident, una beca que em va concedir l'any 1981 l'incipient Fons d'Investigació Sanitària de la Seguretat Social (FISSS) per iniciar els estudis de immunoperoxidases que tant m'atreien. Així vaig iniciar la meva carrera investigadora. Aquell servei tenia una secció de microscòpia electrònica en la qual els seus membres, Jordi Marsal i Josep Esquerda, desenvolupaven un programa d'investigació experimental en neurociències i en la qual els residents podíem fer servir instal·lacions i coneixements per dur a terme els nostres interessos investigadors.

Després de la residència i dels meus inicis professionals a l'Hospital Central de L'Aliança, el professor Antonio Cardesa em va acollir al seu equip de l'Hospital Clínic de Barcelona, on em vaig retrobar amb els companys i amics dels anys universitaris que abans he nombrat. Pocs anys després, el professor Cardesa em va empènyer al viatge americà que configuraria amb solidesa la meva carrera com a patòleg amb un especial interès per la patologia molecular. La seva direcció oberta i generosa va saber crear un grup de grans professionals, que són una referència en totes les àrees de treball, i ha contribuït de manera essencial a situar la patologia espanyola en el context internacional. Un equip que s'ampliaria amb els doctors Manel Solé, Llúcia Alós, Carmen Mallofré i Enric Condom, que després es traslladaria a l'Hospital Prínceps d'Espanya on ja havíem coincidit durant la nostra residència. Després de la meva estada als Estats Units, s'hi incorporarien Pedro Luis Fernández, amb qui vam compartir vivències i experiències al National Institute of Health (NIH, Institut Nacional de la Salut), Alfons Nadal, Antonio Martínez, avui cap del Servei d'Anatomia Patològica, Rosa Miquel, Lluís Colomo, que ara treballen a altres centres, Miriam Cuatrecasas, Adriana Garcia-Herrera, i tants d'altres que s'han incorporat més recentment o que després de la seva estada al nostre servei s'han disseminat per la

geografia nacional i internacional. Un equip entusiasta i compromès amb la nostra professió, que es complementava amb un grup excel·lent d'administratives, infermeria i tècnics de laboratori dirigits per Lucila Fresno i Teresa Roch, sense oblidar l'entranyable Sr. Valero Mainar. No es pot entendre l'impacte global que l'anatomia patològica de l'Hospital Clínic ha tingut en el nostre medi i en la patologia nacional i internacional sense la cohesió, la professionalitat i l'excel·lent relació personal de tots els seus membres al llarg dels anys.

De la mà del professor Cardesa i gràcies a l'encomiable programa d'estades sabàtiques del nostre hospital, la Mariona i jo ens vam poder traslladar, amb els nostres fills, a Bethesda (Maryland, EUA) per incorporar-nos a l'NIH. Allà Maria Merino i Mark E. Sobel em van introduir al món de la biologia molecular aplicada a la patologia i vaig poder treballar en una investigació translacional que mirava d'entendre les descobertes de la patologia tumoral a través de l'anàlisi dels mecanismes moleculars bàsics de la patogènesi del càncer. Amb la doctora Elaine S. Jaffe també vaig iniciar-me en el món de l'hematopatologia i, en particular, de les neoplàsies limfoides. Seguint les seves pròpies paraules, ella em va ensenyar una manera de fer servir el microscopi com a eina per descobrir malalties i em va obrir les portes de grups internacionals de treball entre els que hem anat entreteixint la nostra activitat professional dels darrers 25 anys en una contínua col·laboració que es manté activa i creadora fins avui. La seva hospitalitat i el suport del professor Cardesa i de tots els companys de l'Hospital Clínic em van permetre visitar el seu laboratori durant breus períodes de temps pràcticament cada any des de 1993 fins a 2005. D'altres investigadors del nostre departament també hi han passat mesos i anys.

Poc després de la meua tornada dels Estats Units vaig tenir el privilegi de desenvolupar una experiència innovadora en l'estructura organitzativa dels laboratoris del nostre hospital amb la creació de la Unitat d'Hematopatologia l'any 1997. Aquesta unitat està formada per professionals de diferents perfils, però tots ells amb una especial dedicació i experiència en aquest àmbit de la patologia hematològi-

ca. L'objectiu fonamental era i continua sent proporcionar un diagnòstic integrat de les neoplàsies hematològiques en una estructura organitzativa dinàmica que permetés incorporar amb rapidesa els canviants coneixements de la investigació d'aquestes neoplàsies. La unitat inclou els hematòlegs Josep Lluís Aguilar, Marta Aymerich, Maruja Rozman i Neus Villamor; la biòloga molecular Dolors Colomer i les citogenetistes Dolors Costa i Anna Carrió, als quals posteriorment s'incorporarien els patòlegs Lluís Colomo, Olga Balagué i Antonio Martínez. Aquesta experiència organitzativa va permetre cristal·litzar la meua visió de com la patologia pot abordar el procés diagnòstic del càncer des d'una perspectiva multidisciplinària i integradora.

Aquesta labor assistencial ha tingut una estreta relació amb l'equip d'investigadors que vam anar creant des de la meua tornada dels Estats Units, amb la idea motriu de fusionar la feina assistencial i la investigació com a dues realitats inseparables. Molts han estat els col·laboradors que durant aquests gairebé 25 anys de treball han fet possible aquest programa. Però no puc deixar de mencionar el meu primer becari, Pedro Jares avui responsable de la patologia molecular del Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Clínic. Poc a poc hem anat creant entre els professionals de l'Hospital i els investigadors de l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) un gran programa multidisciplinari d'investigació en neoplàsies limfoides, amb Magda Pinyol i Anna Enjuanes en els estudis genòmics, Lluís Hernández, que ens va introduir les primeres seqüències al laboratori, Silvia Beà i Itziar Salaverría en l'anàlisi genètico-molecular, la contribució més funcional de Virgina Amador i la incorporació de la visió epigenètica d'Iñaki Martín-Subero. Dolors Colomer i el seu gran grup aporten la investigació preclínica de l'esperançador món en expansió dels nous fàrmacs i les seves dianes. Tot això entrelaçat amb l'excel·lent labor clínica en l'àmbit de les neoplàsies limfoides d'Armando López-Guillermo, Eva Giné i Julio Delgado, que fan que la nostra feina investigadora i clínica vagi de les sales hospitalàries al laboratori amb fluïdesa i naturalitat, en un continu viatge d'anada i tornada. Crec que les importants con-

tribucions que hem aportat al coneixement d'aquestes neoplàsies en els darrers anys són un fruit evident que no podria explicar-se sense la feina integrada i col·laboradora d'aquest gran conjunt d'excel·lents professionals compromesos amb l'objectiu clar de millorar la realitat de l'home malalt des de les nostres diferents perspectives. Ens sentim orgullosos de poder continuar així la impressionant tasca de l'escola d'hematologia catalana tan sòlidament iniciada pel professor Ciril Rozman i que compta amb il·lustres membres d'aquesta acadèmia com el malaguanyat doctor Jordi Sans i Sabrafen i la doctora Soledad Woesner, primera dona a ocupar un seient d'Acadèmic Numerari en aquesta corporació, entre molts d'altres noms que seria llarg enumerar.

Si el meu període de residència a l'Hospital Prínceps d'Espanya va ser el meu inici en la tasca investigadora, també vaig tenir el privilegi d'iniciar la tasca docent en aquell moment, des del meu primer any de residència, com a professor associat a la Facultat de Medicina de la que, anys més tard, seria la Universitat de Lleida. Van ser 16 anys d'anades i tornades amb el suport, sempre, de totes les parts implicades, des dels meus responsables hospitalaris a Barcelona i autoritats acadèmiques a Lleida, fins l'estima que em feien sentir els estudiants. Eren anys en què el professor impartia la pràctica totalitat del programa, seminaris i pràctiques. Setmana rere setmana la relació amb els estudiants s'estretia i feia realitat aquella visió de la docència que no només ha de transmetre coneixements sinó també actituds i motivacions. La Facultat de Lleida també va ser el meu inici en la direcció de la investigació d'estudiants de doctorat. La meua primera tesi dirigida, a Jordi Calderó, avui catedràtic de la mateixa facultat, amb l'ajuda del professor Josep Esquerda, va ser un inici en la investigació experimental del càncer de colon que ens va dur a publicar diversos treballs rellevants, un d'ells amb el Professor Viñas, fins fa poc president de la nostra Acadèmia, sobre els fenòmens de diferenciació fetal de l'epiteli colònic neoplàsic. Van ser anys en què la relació laboral va donar pas a una amistat que perdura més enllà de la relació professional. De Lleida em vaig incorporar a la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona, on he anat

projectant la meua activitat docent, més centrada en els darrers anys en la formació de postgrau.

En aquest anys he estès la meua dedicació a labors de gestió, certament no tan grates com la tríada assistència, docència i investigació que ens defineix. Tanmateix, crec que el servei a les nostres institucions a través de la responsabilitat de la gestió és un deure envers els nostres col·legues. És en aquest sentit que vaig acceptar la proposta d'assumir la direcció clínica del Centre de Diagnòstic Biomèdic del nostre hospital. Una etapa creativa compartida amb la seva directora gerent Àurea Mira i els excel·lents companys de l'equip de direcció que ens va permetre desenvolupar una innovadora estructura organitzativa i de gestió basada en la coresponsabilitat dels professionals, amb l'objectiu d'aconseguir de manera sostenible la millor assistència possible en el món dels laboratoris. Posteriorment, la confiança de la direcció de l'Hospital Clínic d'en Josep M. Piqué i en Josep Brugada, ara renovada per en Josep M. Campistol i Antoni Castells, m'ha dut a assumir la Direcció de Recerca i Innovació del nostre hospital, de la Fundació Clínic, i des de fa pocs mesos la Direcció del nostre Institut d'investigació IDIBAPS, creat pel Prof Joan Rodes i dirigit fins fa poc per Ramon Gomis amb qui hem col·laborat estretament en els darrers anys, amb la idea de coordinar i potenciar globalment la recerca de l'Hospital Clínic, una gran desafiament per la intensa i excel·lent feina del seus professionals i les dificultats dels moments actuals. Aquesta tasca no seria possible sense la total confiança i col·laboració de la Directora Gerent, Rosa Vilavella i la Directora d'Estratègia Marga Nadal, el seu excel·lent treball rigorós i compromès es una garantia inestimable.

He dedicat i dedico el meu treball professional a una rama de la medicina, l'anatomia patològica, que m'ha permès de mantenir una relació de privilegi entre la realitat individual del malalt i, alhora, l'avanç del coneixement sobre on i com es produeix la malaltia. No és la recerca pura del coneixement el que em mou, sinó el desig de poder fer front, amb armes més sòlides, a aquesta realitat innata a l'home que és la malaltia. Aquestes anades i tornades entre l'atenció

al pacient i el coneixement profund de com es produeix la malaltia han estat una constant en la història d'aquesta especialitat i la seva convivència no sempre fàcil.

Permetin-me que desenvolupi més aquestes últimes idees en el discurs d'ingrés.

L'ANATOMIA PATOLÒGICA, UNA VISIÓ INTEGRADORA DE LA MALALTIA DES DEL MICROSCOPI FINS AL GENOMA

El coneixement de la malaltia i l'actuació mèdica davant dels pacients ha evolucionat al llarg de la història de la medicina en relació a dos paràmetres fonamentals: el criteri conceptual que s'ha tingut de la malaltia en cada moment històric i el desenvolupament tecnològic per abordar-ne l'estudi.

L'anatomia patològica, des dels seus inicis en les ciutats renaixentistes del nord d'Itàlia fins al moment actual a les albors de la denominada medicina post genòmica, ha viscut en tensió entre, d'una banda, la recerca del coneixement bàsic de la malaltia i, de l'altra, l'aplicació d'aquests coneixements a la clínica. A petita i modesta escala personal, la meua vida professional ha estat, i és ara amb més intensitat, un continu esforç per superar aquesta visió dicotomitzada de l'anatomia patològica, tot buscant una síntesi que aproximi la investigació bàsica a problemes clínics i viceversa, buscant respostes a problemes clínics en el coneixement bàsic de la malaltia. Aquests objectius són impossibles en el moment actual sense una estreta col·laboració amb professionals d'ambdós vessants del paisatge, clínics i investigadors bàsics. Metges clínics interessats a entendre els nous coneixements genètics i moleculars de la malaltia i investigadors bàsics que han donat el pas per entendre els problemes concrets de la realitat del malalt. L'anatomia patològica, amb les cèl·lules i teixits alterats com a objectiu d'estudi, té una posició privilegiada com a cruïlla d'ambdues perspectives. Tanmateix, a aquest punt s'hi està

arribant després d'una llarga història de desacords no exempts, de vegades, de conflictivitat.

Els inicis de l'anatomia patològica: des de les lesions buscades fins al fonament del diagnòstic.

La pràctica sistemàtica d'autòpsies a la Itàlia renaixentista va dur al descobriment casual d'alteracions anatòmiques. Posteriorment, els metges que practicaven l'examen del cadàver van establir la relació entre aquestes observacions i les mals que havien afligit el pacient en vida. Aquest exercici sistemàtic convertiria la troballa autòptica, primer casual i després buscada, en l'element clau que conduirà a un canvi en la concepció de la malaltia. La malaltia deixarà de ser els símptomes que experimenta el pacient per centrar-se en la lesió anatòmica dels òrgans. En conseqüència, aquestes lesions anatòmiques hauran d'explicar la causa de la mort del malalt però també els símptomes i els signes que el pacient havia manifestat en l'evolució de la seva malaltia^{1,2}. L'inici d'aquest procés i el naixement de l'anatomia patològica s'han associat a la publicació del metge florentí Antonio Benivieni (1443-1502) *De abditis nonnullis et mirandis morborum et sanationum causis* ["D'algunes causes ocultes i sorprenents de les malalties i la seva curació"]. En aquesta obra es recollen 111 descripcions de pacients i llurs símptomes, acompanyades en alguns casos de les troballes autòptiques que en confirmaven o aclarien el diagnòstic. Aquesta mentalitat va permetre descriure amb més amplitud i precisió nombroses lesions orgàniques, i va assolir la seva culminació amb l'obra de Morgagni *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis* ["De la localització i les causes de les malalties per la investigació anatòmica"]. Amb Morgagni, el concepte de malaltia es fa definitivament orgànic i se n'estableix una sistematització en "gèneres lesionals" (tumors, ruptures) que corresponen a alteracions anatòmiques.

Paral·lelament a aquest major coneixement de les lesions anatòmiques amb l'autòpsia, va sorgir l'aspiració del metge a reconèi-

xer aquestes mateixes lesions en vida del pacient. Aquesta mentalitat es va iniciar amb el treball del metge bolonyès Francesco Albertini (1662-1738), centrat en les malalties del cor. En aquella època la patologia cardíaca es resumia en dos entitats simptomàtiques, la palpitació i la síncope. Albertini es va plantejar el projecte de determinar la lesió anatòmica que les produïa i de diagnosticar-la en vida del pacient. Per fer-ho, va establir un programa sistemàtic d'anotar el quadre evolutiu del pacient i practicar-ne l'autòpsia quan moria. D'aquesta manera, les dues malalties del cor es van convertir en "dilatacions" de les cavitats esquerra o dreta i cadascuna amb o sense pòlips. La malaltia es va transformar en una lesió anatòmica que es podia diagnosticar en vida del pacient basant-se en l'observació dels símptomes.

La formulació del programa anatomoclínic: l'anatomia patològica com a fonament d'una medicina científica.

A finals del segle XVIII, començament del segle XIX, es va produir un trasllat del centre neuràlgic del progrés mèdic d'Itàlia a París. En aquell moment les idees i el treball de Bichat van constituir l'element clau per iniciar un coneixement científic de la medicina. La preocupació de Bichat era poder elevar la medicina a la categoria de ciència exacta, com la física o la química. De fet, Laplace havia suggerit a Napoleó que els metges poguessin formar part de l'Acadèmia de les Ciències perquè poguessin trobar-se amb els científics. Bichat es lamentava, a la seva Anatomia General, que "la medicina ha estat rebutjada durant molt de temps al si de les ciències exactes. Tindrà dret d'apropar-s'hi, si més no pel que fa al diagnòstic, quan a la rigorosa observació del malalt s'hi trobi unit l'examen de les alteracions presents als òrgans". El plantejament de Bichat va obrir una nova perspectiva en la medicina que s'ha acabat denominant el programa anatomoclínic^{1:2}. Per una banda, Bichat va promoure l'estudi de la malaltia en els òrgans i va identificar que la majoria de les malalties no afecten tot l'òrgan en conjunt sinó diferents parts

amb característiques homogènies que va identificar com a “teixits”. Seguint els passos de la química, Bichat entén que, de la mateixa manera que “la química té els seus cossos simples per formar-ne els compostos, l’anatomia té els teixits per formar els òrgans”. Basant-se en observacions macroscòpiques i manipulacions fisicoquímiques Bichat va identificar 21 teixits que va pensar que constituïen la unitat estructural de l’organisme, però també una unitat fisiològica i la unitat patològica, base de la malaltia. Curiosament, aquestes descripcions dels teixits són macroscòpiques. El microscopi, dissenyat una centúria abans, no es considerava encara un instrument per a l’estudi de la malaltia.

L’èmfasi de la malaltia en una topografia lesionada i la necessitat d’identificar-la en el pacient van dur al gran desenvolupament de l’exploració física com a mitjà per diagnosticar la malaltia mitjançant la identificació de signes objectius davant de la subjectivitat dels símptomes expressats pel malalt. D’aquesta manera Corvisart va introduir la percussió, mentre que Laennec va dissenyar per primera vegada l’estetoscopi. Amb aquest simple instrument va poder avaluar els canvis en els sons del pulmó i el cor i, a través d’ells i de la prèvia exploració sistemàtica del cadàver, arribar al diagnòstic de la lesió anatòmica que els produïa en vida del pacient. El desenvolupament d’aquesta línia de treball duria finalment a la separació del metge anatomopatòleg del metge clínic, dedicat a l’atenció directa als malalts. Aquestes dues activitats, fins llavors realitzades pel mateix professional, es van especialitzar en l’escola vienesa del segle XIX, amb la patologia autòptica de Rokitansky (1804- 1878) i l’activitat clínica de Skoda (1805-1881), tots dos, tanmateix, entrellaçats en una estreta col·laboració.

Mentre la medicina i l’anatomia patològica es consolidaven a Europa amb aquestes noves mentalitats, els metges liberals que les van introduir a Espanya van viure l’exili, la censura i l’oblit. Tal com recull el professor Horaci Oliva³, el primer llibre espanyol d’anatomia patològica de Juan Mosácula (1794-1840) és censurat perquè el seu autor és considerat “impur” pel govern ferrandí. Curiosament, el

mateix autor escriuria més tard *Elementos de fisiología humana*. Les dues mentalitats no anaven tan separades. El segon llibre d'anatomia patològica a Espanya, de Hurtado de Mendoza (?-1849) és intencionadament oblidat aviat, com el seu autor. En aquest moment també són depurats i s'exilien Tomás García Suelto (1778-1816), traductor de Bichat, i Benigno Risueño de Amador (1802-1849), premiat per l'Acadèmia de Medicina de París pel seu treball sobre la influència de l'anatomia patològica en la medicina. Presagis del que passaria amb la incipient escola histològica i anatomopatològica espanyola, i d'altres branques del saber mèdic, un segle més tard, quan, com si fos una cíclica maledicció històrica, raons polítiques van obligar de nou a l'exili i van deixar el nostre país orfe del saber.

La patologia cel·lular: la patologia es fa microscòpica i s'allunya del problema clínic.

El següent avanç conceptual es produeix a finals del segle XIX amb l'aparició de la teoria cel·lular de Schleiden (1804-1881) en la botànica i de Schwann (1810-1882) en la zoologia, on la cèl·lula es converteix en la unitat estructural i funcional de l'organisme viu. La culminació d'aquesta perspectiva s'assoleix amb Virchow (1821-1902), professor primer a Würzburg (1849) i després a Berlin des de 1852. La seva obra se centra en dos aspectes revolucionaris: el concepte unitari de la cèl·lula i el desenvolupament d'una teoria general de la malaltia basada en la patologia cel·lular. Els seus estudis sobre la cicatrització de les ferides, la histogènesi del teixit connectiu i l'anàlisi de la proliferació de les neoplàsies el van dur a establir la concepció unitària cel·lular dels éssers vius amb el seu famós principi: *Omnis cellula e cellula* ["tota cèl·lula prové d'una altra cèl·lula"]. El fet que les seves observacions vinguessin del camp de la patologia el va dur a elaborar una teoria general de la malaltia basada en la cèl·lula. El seu llibre *Cellular Pathologie* (1858) va aconseguir una ràpida difusió. La seva obra aporta nombroses observacions i termes encara utilitzats en l'actualitat, com ara hiperplàsia, hipertròfia, me-

taplàsia, aplàsia, leucèmia mieloide i leucèmia limfoide. La cèl·lula es converteix així en unitat biològica, estructural i fisiològica, però també en unitat patològica. La cèl·lula de Virchow substitueix el teixit de Bichat i l'òrgan de Morgagni com a base de la malaltia.

Amb aquesta perspectiva entra el microscopi a l'anàlisi de la malaltia, però ho fa acompanyat d'una divergència de tendències entre els patòlegs. Per a Virchow, la principal utilitat del microscopi és l'estudi de les causes i els mecanismes de les malalties. Virchow representa en la patologia un nou interès a aprofundir en el coneixement bàsic de la malaltia, que en la segona meitat del segle XIX, amb el pensament positivista, arriba a d'altres facetes de la medicina. Així, en aquest moment sorgeixen també les mentalitats fisiopatològiques de Claude Bernard i etiopatogèniques de Pasteur i Koch, un moment de gran expansió del coneixement de les causes i mecanismes de la malaltia i l'aparició de noves perspectives terapèutiques. En aquest ambient, l'aplicació clínica de les observacions microscòpiques no era encara una tasca evident per a Virchow i els seus seguidors. L'any 1885 diria "A part d'un microscopi aplicat al diagnòstic, hi ha un microscopi científic. El que serà important per al desenvolupament de la medicina serà demostrar si el microscopi és només un instrument per al diagnòstic o un element de veritable reforma".

Els patòlegs interessats a mantenir la relació amb la clínica van continuar utilitzant l'autòpsia com a mètode de treball i coneixement. L'escola vienesa de Rokitsansky i l'escola parisenca de Cruveiller van marcar-ne els models. La introducció del microscopi a l'anatomia patològica clínica com a mètode diagnòstic encara s'endarreriria uns quants anys, i va necessitar de l'empenta dels nous patòlegs sorgits a l'altra banda de l'Atlàntic.

El naixement de l'anatomia patològica quirúrgica diagnòstica i el divorci amb la patologia experimental

L'orientació de l'escola alemanya cap a una patologia que investigava la naturalesa, les causes, la patogènia i les conseqüències de la malaltia però amb escàs interès per l'aplicació clínica es va transmetre als primers patòlegs americans: Delafied (1841-1915) i Prudden (1849-1924) a l'Hospital Bellevue de Nova York, i Welch (1850-1934) a l'Hospital John Hopkins de Baltimore. Aquests patòlegs es van formar a Alemanya amb Virchow, von Recklinghausen i Conheim i van crear als Estats Units els primers laboratoris de patologia dedicats a la investigació de la malaltia. La patologia s'entenia com la branca fonamental de la investigació mèdica. El seu interès per la patologia mèdica diagnòstica és marginal. Tal com ha observat Rosai⁴, quan aquests patòlegs van crear una revista, no la van anomenar *Journal of Pathology*; van fundar *The Journal of Experimental Medicine*".

L'interès per l'estudi macro i microscòpic de les peces quirúrgiques va sorgir dels propis cirurgians i ginecòlegs. Així, els primers laboratoris de patologia diagnòstica es van crear en els departaments de cirurgia i ginecologia i són aquests professionals els que estudiaven al microscopi les peces que ells mateixos havien obtingut en les seves intervencions quirúrgiques. Bloodgood, Kelly i Halsted al John Hopkins i Clark a la Universitat de Colúmbia són els exemples més característics d'aquesta època. En una fase posterior, els laboratoris es van mantenir als departaments quirúrgics, però estaven dirigits per patòlegs eminents o cirurgians dedicats plenament a aquesta activitat. Finalment, aquests laboratoris es van anar integrant progressivament als departaments de patologia, fins llavors només experimentals, en un procés que es va completar als Estats Units cap als anys 1960^{5;6}. Patòlegs del prestigi i influència de Stout a la Universitat de Colúmbia; Ewing i Stewart al Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nova York; i Councilman, Mallory i Wright a Harvard, entre d'altres, van constituir la base sòlida sobre la qual

es va edificar la patologia quirúrgica o diagnòstica que arriba fins als nostres dies.

A la segona meitat del segle XX, l'anatomia patològica quirúrgica o diagnòstica es va consolidar com a element clau per al reconeixement de nombroses malalties prèviament desconegudes. El desenvolupament de noves tècniques per visualitzar els teixits al microscopi i l'obtenció de petites mostres dels pacients sense recórrer a intervencions quirúrgiques traumàtiques, mitjançant biòpsies endoscòpiques o amb agulles fines, van fer d'aquesta especialitat un element central en el diagnòstic de moltes malalties. En l'àmbit oncològic, l'estudi microscòpic dels tumors va permetre reconèixer amb precisió l'heterogenia complexitat dels diferents tipus de tumors i la seva variada conducta biològica.

La malaltia es converteix en una alteració molecular

Paral·lelament al gran desenvolupament de la nova anatomia patològica diagnòstica, la investigació bàsica de la malaltia va avançar des de la perspectiva cel·lular de Virchow a una concepció molecular, a través de la gran explosió de coneixements de la bioquímica, genètica, immunologia i genètica molecular a la segona meitat del segle XX.

El concepte molecular de la malaltia va sorgir fonamentalment amb els coneixements sobre les anomalies en la seqüència d'aminoàcids de les proteïnes estructurals en algunes malalties (anèmia falciforme; Pauling 1949) i els defectes enzimàtics dels errors congènits del metabolisme (Cori, 1952). Tanmateix, tot i que l'inici de la patologia molecular es deu al coneixement de les alteracions estructurals i funcionals de les proteïnes, el veritable impacte en la medicina ve promogut per la introducció i generalització de les tècniques moleculars per a l'estudi dels àcids nucleics.

El desenvolupament de la moderna biologia molecular s'inicia l'any 1943 amb la identificació, per part d'Avery, MacLeod i Mc-

Carty, de l'ADN com el substrat molecular de la transmissió genètica i no les proteïnes com es pensava. El reconeixement de les 4 bases de l'ADN i les regles del seu aparellament per part de Charfgarff l'any 1949, juntament amb els treballs cristal·logràfics de difracció de raigs X de Rosalyn E. Franklin l'any 1952, van permetre la descripció de Watson i Crick l'any 1953 de l'estructura de l'ADN en doble hèlix. Després d'aquest descobriment sorgeixen, en una successió imparable, les descripcions de la síntesi i replicació de l'ADN i ARN (Ochoa, Kornberg), la comprensió del codi genètic (Nirenberg, Ochoa) i la relació entre ADN i proteïnes a través de l'ARN missatger (Jacob i Monod). Durant la dècada dels setanta Sanger i Gilbert dissenyen les tècniques per a la seqüenciació de l'ADN i s'assenten les bases de les tècniques de l'ADN recombinant gràcies a la manipulació del sistema genètic bacterià, l'ús de plasmidis i el descobriment de diferents enzims que actuen sobre els àcids nucleics (polimerasa, enzims de restricció, transcriptasa inversa). La progressiva simplificació i estandardització d'aquestes tecnologies amb la separació electroforètica d'àcids nucleics (Southern) i la reacció en cadena de la polimerasa (Mullis) als anys 70-90 en permetran l'aplicació generalitzada a la pràctica mèdica i, en particular, facilitaran la incorporació de les tècniques moleculars a l'anatomia patològica.

L'anatomia patològica deixa de ser exclusivament morfològica. El desafiament de l'era genòmica.

El canvi conceptual que suposa la visió de la malaltia com a alteració molecular, el gran desenvolupament tecnològic impulsat per la biologia molecular i, més recentment, la possibilitat d'una anàlisi global del genoma i el proteoma, han tingut un gran impacte en la perspectiva de l'anatomia patològica, fins a arribar a qüestionar-ne l'essència com a ciència morfològica.

El gran avanç de l'anatomia patològica quirúrgica de la segona meitat del segle XX, amb la identificació de nombroses malalties i l'establiment d'una sòlida taxonomia tumoral, s'ha basat en una tec-

nologia sorprenentment simple: un tall histològic d'un teixit danyat, amb uns simples colorants, el paradigma dels quals són l'hematoxilina i l'eosina, i una meticulosa tasca de relació d'aquestes troballes amb la clínica dels malalts. La informació generada per aquesta simple aproximació és enorme, ja que és capaç d'indicar-nos l'origen del tumor i de predir-ne l'evolució més probable. És fascinant veure com els recents estudis genètics i les poderoses tecnologies d'anàlisi genòmiques han confirmat el valor de la morfologia per reconèixer entitats biològicament complexes⁷.

El canvi en la perspectiva morfològica de l'estudi de la malaltia al microscopi es va iniciar amb la incorporació dels anticossos per reconèixer molècules específiques als propis teixits. Les tècniques de immunofluorescència de Coons l'any 1942 van obrir una finestra a la composició molecular dels teixits mantenint-ne l'estructura morfològica. La baixa sensibilitat en la detecció dels primers anticossos fluorescents van endarrerir el desenvolupament d'aquestes tecnologies. Tanmateix, a començaments dels anys 80, el disseny de tècniques de detecció antigènica més sensibles (Sternberger, Taylor, Mason), l'aparició dels anticossos monoclonals (Milstein) i una estratègia intel·ligent de producció d'aquests anticossos mitjançant epítops resistents al processament rutinari dels teixits per a estudis microscòpics (Mason) van produir una revolució en la pràctica diagnòstica de l'anatomia patològica. Les tècniques immunohistoquímiques s'han completat més recentment amb el desenvolupament de sondes d'ADN fluorescents i cromogèniques que han facilitat la visualització d'alteracions cromosòmiques com translocacions, delecions i amplificacions en els teixits mitjançant la hibridació in situ (FISH). El microscopi permet ara ja no només una visió estructural de la malaltia, sinó també la seva integració amb canvis moleculars i genètics de les malalties.

Tanmateix, en els darrers anys estem vivint un canvi tecnològic que fa trontollar el paradigma morfològic de l'anatomia patològica. L'estudi més precís de les alteracions genètiques i moleculars de les malalties necessita àcids nucleics de gran qualitat. Per obtenir-los cal

disgregar el teixit tot destruint-ne l'estructura. El coneixement generat està ampliant la perspectiva diagnòstica amb una major precisió en el reconeixement de les malalties, la determinació de la clonalitat dels processos neoplàsics, l'establiment de factors pronòstics i la identificació de dianes terapèutiques i agents patògens. El valor de la informació fa que aquestes noves aproximacions tinguin una aplicació privilegiada en la pràctica clínica.

De tota manera, aquest coneixement prescindeix ara del microscopi i també del propi patòleg. Per obtenir-lo, es requereixen d'altres habilitats i coneixements associats a d'altres perfils professionals. Aquestes tècniques moleculars són també utilitzades per d'altres especialitats com la genètica, la bioquímica, la microbiologia i la immunologia. Els límits de les especialitats semblen difuminar-se en tecnologies comuns. Aquests aspectes conceptuals es tradueixen, a la pràctica, en freqüents conflictes sobre competències. Aquesta problemàtica s'està ampliant amb el coneixement progressiu generat pel projecte Genoma Humà i les iniciatives que en deriven. El desenvolupament de noves plataformes tecnològiques que permeten l'anàlisi simultània de milers de gens o d'alteracions completes del genoma amb una gran resolució està proporcionant una quantitat d'informació inimaginable fa tan sols uns anys. L'aplicació d'aquestes tecnologies comença a trobar el seu lloc en la clínica, tot i que certament encara es veuen limitades per aspectes econòmics i de logística en la manipulació dels teixits.

Encara existeixen grans dificultats per integrar tota aquesta informació en processos de presa de decisions que permetin la seva translació a la clínica. No obstant això, el desafiament pràctic i conceptual està servit. La crisi dels sistemes tradicionals de diagnòstic està plantejada. Potser un dels exemples més paradigmàtics d'aquest desafiament va ser formulat fa uns anys pel llavors director de l'Institut Nacional del Càncer (NCI) dels EUA, Richard D. Klausner, durant la presentació del programa d'investigació denominat "The Director's Challenge: Toward a Molecular Classification of Tumors" ["El repte del Director: cap a una classificació molecular dels tu-

mors”] on afirmava: “Aquest programa pretén establir, en un període de 5 anys, el fonament per canviar el nostre sistema de classificació dels tumors des d’un basat en característiques morfològiques a un basat en característiques moleculars. Aquesta informació canviarà fonamentalment la nostra aproximació al diagnòstic del càncer, la selecció del tractament i la predicció de la supervivència dels pacients”.

El coneixement i les tecnologies de la medicina en l’era genòmica o, com alguns prefereixen anomenar-la, “post-genòmica”, planteja noves qüestions a tota la comunitat mèdica, inclosa l’anatomia patològica, que fins i tot arriben a crear interrogants sobre la mateixa identitat de l’especialitat. Marc Ladanyi es preguntava fa uns anys si la tecnologia de les micromatrius es convertirà en una altra tècnica auxiliar addicional del diagnòstic patològic o si, en canvi, serà una alternativa real a la patologia quirúrgica diagnòstica⁸. En aquest sentit, Nelson Fausto afirmava “*Em temo que, en aquests temps d’avanços científics tan espectaculars i de límits difuminats entre les disciplines, el lloc de la patologia i dels patòlegs no està assegurat*”⁹. Aquests interrogants s’han anat plantejant cíclicament amb la introducció de cada nova tecnologia diagnòstica. La realitat que hem vist al llarg de les últimes dècades és que, en lloc de la profetitzada (o temuda, segons el punt de vista), substitució de l’anatomia patològica per les noves tecnologies, el camí seguit ha estat una progressiva integració dels coneixements generats per cadascuna d’elles.

L’alternativa integradora de l’anatomia patològica

L’anatomia patològica com a especialitat diagnòstica i àrea d’investigació manté el seu paper en una cruïlla clau del coneixement mèdic que permet cobrir la de vegades excessiva separació entre la investigació bàsica i la pràctica clínica. Tal com afirmava Nelson Fausto “*El futur més brillant per a la patologia en el que s’ha anomenat era genòmica o post-genòmica requereix la capacitat*

d'entrellaçar la ciència de la patogènesi i el diagnòstic clínic". El risc del patòleg i de la patologia en aquesta situació radica a ignorar les noves exigències. La importància de la morfologia i de la patologia clàssica no significa que s'hagin d'oblidar, però tampoc ignorar, les seves limitacions. En aquest procés, la patologia ha de trobar la continuïtat conceptual des de la morfologia a l'alteració molecular superant les barreres tecnològiques. L'anatomia patològica i el patòleg poden convertir-se en un element integrador¹⁰. En continuïtat amb el seu paper històric en la integració de la morfologia amb la clínica dels pacients, ara és el moment de continuar des de la morfologia a l'alteració molecular. En la pràctica clínica i investigadora aquest projecte significa treballar sobre teixits de pacients en el quals s'han recollit detalladament les dades de la seva història i s'han estudiat al microscopi amb totes les aproximacions necessàries des de la morfologia al fenotip i la genètica. Certament el patòleg no serà capaç ell mateix de fer el viatge en solitari. En quest camí integrador es requereixen la complicitat, el treball en comú i la col·laboració de clínics i professionals bàsics. L'obtenció d'una informació multidisciplinària sobre aquest tipus de teixits ens ha de permetre avançar cap a noves perspectives en el coneixement de la malaltia.

L'hematopatologia, un model de patologia multidisciplinari i integrador

L'evolució conceptual i pràctica dels darrers anys en l'anatomia patològica ha tingut un important exponent en l'estudi de les neoplàsies hematològiques. L'hematopatologia ha estat la punta de llança de la patologia en la innovació conceptual i tècnica¹¹. Ho va ser fa uns anys amb la ràpida aplicació de la immunohistoquímica i la citometria de flux i, posteriorment, amb la genètica i la biologia molecular. Les noves aproximacions genòmiques s'estan integrant en aquest marc multidisciplinari.

Les primeres descripcions del que avui entenem com a neoplàsies limfoides van ser reconegudes per Thomas Hodgkin (malaltia

de Hodgkin, 1832) i Virchow (leucèmia i limfosarcoma, 1845). Les primers descripcions d'aquestes neoplàsies, com ara la leucosarcomatosi de Sternberg (1916), actualment limfoma limfoblàstic T, el limfoma fol·licular de Brill i Simmers (1925-27) o el limfoma de Burkitt (1958), corresponien a malalties relativament ben definides des d'un punt de vista clínic associades a imatges reconeixibles al microscopi.

Desgraciadament, aquesta visió clínicopatològica es va perdre aviat en una de les primeres classificacions de les neoplàsies limfoides àmpliament utilitzades fins els anys 70. Aquesta classificació, formulada per Rappaport (1956-1966) als Estats Units, es basava exclusivament en patrons morfològics observats al microscopi, però sense cap relació amb la presentació clínic dels malalts, i en idees histogenètiques amb escàs fonament biològic. El desenvolupament de la immunologia els anys 60-70, amb la identificació de les diferents subpoblacions de limfòcits i llurs diferents fases de diferenciació, va permetre una perspectiva més funcional en la comprensió d'aquestes neoplàsies. Així, es va iniciar l'assignació d'un origen en limfòcits B o T a diferents tumors. D'altra banda, el desenvolupament de la genètica va començar a identificar anomalies cromosòmiques associades a neoplàsies limfoides com la translocació t(8,14) en el limfoma de Burkitt l'any 1976 per part de Klein. A més a més, la introducció de noves teràpies, per primera vegada eficaces en alguns limfomes però no en d'altres, feia que el diagnòstic d'aquestes neoplàsies no fos un fet d'interès purament acadèmic, sinó que fos crucial per a assignar el tractament adequat. Aquests fets van generar als anys 70 una plèthora de classificacions de limfomes. Només l'any 1975 es van publicar diverses classificacions amb marcs conceptuals diferents que van crear una important confusió, no només en la terminologia sinó també en la capacitat de comparar estudis i respostes als diferents tractaments. Aquesta greu situació va dur al National Cancer Institute (NCI) dels Estats Units a reunir els patòlegs partidaris de les diferents classificacions per arribar a un consens. Desgraciadament, aquesta reunió, celebrada a Arlie House, un ambient plàcid als turons propers als Apalatxes al nord de Virgínia (EUA), va

acabar en fracàs, fonamentalment a causa de les dues grans visions enfrontades. Per una banda, uns patòlegs presentaven una visió basada exclusivament en la morfologia histològica. En canvi, d'altres, com el professor K. Lennert de Kiel i el doctor R. Lukes de Los Angeles, proposaven la incorporació dels conceptes immunològics de limfomes de limfòcits B i T i la idea que cada limfoma corresponia a una entitat clínica diferent. El desacord va dur el propi NCI a crear una nova proposta de classificació que, tot i que va ser publicada l'any 1982, estava basada exclusivament en criteris morfològics i només tenia en compte la supervivència dels pacients com a únic criteri clínic de validació¹². Aquesta proposta, en lloc de solucionar el conflicte, va crear un cisma en la comunitat científica entre patòlegs europeus i asiàtics, seguidors de les idees més dinàmiques del professor Lennert, i la majoria dels grups americans, amb la digna excepció de l'escola del doctor Lukes, basats en una visió purament morfològica. El resultat fou una dècada d'incomprensió entre els estudis realitzats a totes dues bandes de l'Atlàntic. Els estudis diagnòstics i clínics es duïen a terme emprant llenguatges i criteris diferents a diferents parts del món¹³. La comunicació dels resultats entre els investigadors era difícil. Voldria deixar constància de l'experiència personal que vaig viure com a resident i jove especialista. Vaig ser sovint testimoni de discussions, de vegades violentes i sempre infructuoses, entre els seguidors de les diferents escoles de pensament en les reunions científiques, i que m'omplien de perplexitat.

Aquesta situació es va allargar durant més d'una dècada fins que l'any 1994 un grup de patòlegs pertanyents a una nova generació va crear l'International Lymphoma Study Group, al que jo seria invitat a formar part l'any 1997. L'objectiu del grup va ser superar aquesta situació anormal des d'una perspectiva científica i perjudicial per a l'avanç en el tractament dels pacients. Aquest grup va plantejar un nou paradigma en el diagnòstic de les neoplàsies limfoides que, juntament amb la morfologia, incorporava com a elements clau el fenotip, la genètica i la biologia molecular. El desenvolupament de la immunohistoquímica als anys 80 (amb l'aparició d'un gran nombre d'anticossos que permetien l'anàlisi immunofenotípica en

teixits); l'inici de les tècniques moleculars per a la detecció de clonalitat; i l'expansió de la genètica van facilitar l'aplicació pràctica d'aquesta nova perspectiva. Aquest grup va proposar una nova classificació per al diagnòstic de les neoplàsies limfoides basada en aquests criteris multidisciplinaris que es va anomenar, com un intel·ligent joc de paraules, "classificació REAL" (Revised European and American Lymphoma Classification)¹⁴. La proposta va ser posteriorment validada clínicament l'any 1997¹⁵ i va obrir una nova manera de veure el diagnòstic d'aquestes neoplàsies, que es va consolidar en la classificació de les neoplàsies hematològiques de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) l'any 2002¹⁶.

Aquesta nova perspectiva integradora de la classificació de les neoplàsies va ser adoptada per l'OMS als inicis del canvi de segle per al gran projecte d'una nova classificació de totes les neoplàsies humanes. La nova edició, proposada i dirigida per Paul Kleihus, director de la Internationale Agencie pour la Recherche du Cancer (IARC) de l'OMS, es va denominar específicament "Pathology and Genetics" per ressaltar aquesta nova visió en el diagnòstic del càncer. Curiosament, la següent edició de la sèrie de classificacions de les neoplàsies que l'OMS va iniciar l'any 2007 es va desprendre d'aquesta denominació, entenent que classificar els tumors en base a una visió integradora del coneixement morfològic, fenotípic, genètic i molecular era ja una idea consolidada. La nova perspectiva del consens i la mateixa metodologia de treball oberta i multidisciplinària ha continuat amb les actualitzacions d'aquesta classificació els anys 2008 i 2016, en les quals he tingut l'honor de participar personalment per haver estat nomenat un dels 8 editors d'aquestes noves edicions l'any 2005¹⁷⁻¹⁹. La nova situació ha estat crucial per al formidable progrés en la comprensió d'aquestes neoplàsies i la recerca de noves formes de tractament que hem presenciat en els darrers anys.

El resultat d'aquesta visió multidisciplinària per a l'estudi de les neoplàsies ha estat l'expansió en el coneixement de les diferents malalties amb la caracterització i descobriment de noves entitats i l'inici d'una nova era en el tractament del càncer, dirigit a alteraci-

ons moleculars específiques. El diàleg entre les diferents aproximacions multidisciplinàries en cada entitat ha estat un procés iteratiu que ha permès avançar en el coneixement en totes les seves perspectives. Dos exemples d'aquesta visió en els quals hem participat amb el nostre grup són el limfoma de cèl·lules del mantell i el limfoma anaplàstic de cèl·lules grans. La descripció precisa de la morfologia d'aquestes entitats va permetre associar fenotips i alteracions genètiques específiques, com la les translocacions t(11;14) i la t(2;5) a aquests dos tipus de limfomes respectivament. La posterior identificació dels gens diana d'aquestes translocacions, la ciclina D1 i la quinasa del limfoma anaplàstic ALK, van permetre generar eines diagnòstiques que, aplicades de manera rutinària, van facilitar l'estudi d'aquests tumors i van ampliar l'espectre de lesions morfològiques que corresponien a la mateixa entitat i que abans havien estat diagnosticades com a un altre tipus de tumor. També es va ampliar el coneixement de les manifestacions clíniques i es van obrir noves estratègies terapèutiques. La definició més precisa d'aquestes malalties ha permès d'aprofundir en els mecanismes bàsics que les generen i, així, entendre'n millor la patogènia.

La promesa de tractaments més eficaços en el control i, potser, cura de les malalties neoplàsiques basats en el coneixement molecular es va veure complida precisament en dues neoplàsies hematològiques en els anys del canvi de segle. La primera connexió entre un tractament eficaç i una alteració oncogènica es va evidenciar en la leucèmia promièlocítica quan es va poder associar l'eficàcia del tractament empíric de l'àcid transretinoic, demostrat els anys 90, de manera coordinada entre Wang a Shangai i Degos a París, amb el descobriment de la base molecular d'aquesta leucèmia, caracteritzada per l'activació d'un gen quimèric creat per la translocació t(15:17) pròpia d'aquestes neoplàsies. El segon exemple sorprenent per la seva eficàcia fou el disseny d'un inhibidor específic de la quinasa quimèrica BCR-ABL creada per la translocació t(9;22), el Gleevec, que va canviar radicalment la història d'aquesta malaltia. Aquest tractament va tancar una història d'èxit que va trigar més de

40 anys a completar-se, des que Janet D. Rowley descobrís aquesta translocació a Chicago l'any 1973²⁰.

Aquests resultats confirmen la validesa del camí recorregut en l'hematopatologia i en totes les disciplines de l'anatomia patològica. El procés diagnòstic en la pràctica és ara un exercici integrador des de la morfologia a la biologia molecular i aquesta visió és la que orienta el tractament, cada cop més personalitzat, a entitats i alteracions moleculars.

El coneixement genòmic, nous reptes, noves perspectives.

El desenvolupament del Projecte del Genoma Humà i la seva finalització l'any 2003 van facilitar el disseny de noves tecnologies que permeten analitzar globalment les alteracions en l'expressió i l'estructura del conjunt dels gens d'un organisme. L'expressió global de l'ARN missatger dels milers de gens que formen el transcriptoma d'una cèl·lula es van poder examinar simultàniament mitjançant les micromatrius (o microxips) d'ADN. De la mateixa manera es van desenvolupar tecnologies que van permetre analitzar les alteracions estructurals dels cromosomes amb una alta resolució. Els primers estudis en tumors van confirmar el poder d'aquesta tecnologia per classificar adequadament diversos tipus de neoplàsies, com les leucèmies mieloblàstiques i limfoblàstiques agudes, les neoplàsies limfoides i els sarcomes pediàtrics, entre d'altres. La informació generada per aquests estudis reproduïa la classificació patològica mitjançant la integració de la morfologia, el fenotip i la genètica molecular. Aquestes metodologies han permès avançar amb la generació de nova informació d'interès clínic que les tècniques diagnòstiques clàssiques no podien reconèixer. Així, en l'àmbit de l'hematopatologia, s'han identificat nous tipus tumorals, diferents subtipus moleculars de limfomes difusos de cèl·lules grans, del limfoma de cel·lules del mantell, leucèmies limfoblàstiques T o limfomes T-perifèrics. L'anàlisi dels perfils d'expressió gènica i la seva relació amb l'evolució clíni-

ca dels pacients han permès de crear models pronòstics de l'evolució dels pacients amb major poder discriminatori que els models basats en paràmetres clínics o morfològics clàssics. Finalment, aquests estudis estan identificant possibles gens i vies moleculars que poden ser dianes terapèutiques per a aquestes malalties²¹.

En el moment actual ens trobem davant d'un nou salt metodològic que obre noves perspectives en la investigació biomèdica i la seva aplicació clínica. La nova generació de tecnologies de seqüenciació de l'ADN (NGS) permet la seqüenciació completa del genoma en un temps extraordinàriament curt en comparació amb el tradicional mètode de Sanger i a un cost relativament assequible. El primer genoma humà va ser un projecte que va trigar més de 10 anys a assolir-se, amb un cost estimat que es considera superior als 3000 milions de dòlars. L'any 2008 es van publicar els genomes de dos individus de l'ètnia Han i Yoruba i el d'una malaltia neoplàsica, una leucèmia aguda mieloblàstica, que gràcies a la nova generació d'instruments i de tecnologia de seqüenciació es van poder obtenir en aproximadament dos mesos i per un cost inferior als 250.000 dòlars. La revista Nature plantejava el nou desafiament a la seva portada i editorial comentant aquests treballs (novembre del 2008) amb un simple "El meu genoma a les nostres mans: i ara què?"²².

L'impacte potencial d'aquesta nova perspectiva és enorme i abasta tots els àmbits de la biotecnologia²³. La relació de la informació genètica amb l'entorn ambiental dels pacients pot donar claus per entendre diferents susceptibilitats i maneres d'emmalaltir. L'estudi sistemàtic de malalties concretes permet la identificació de gens i vies metabòliques responsables de les malalties. D'aquesta manera s'estan reconeixent biomarcadors que milloraran el diagnòstic i la monitorització de la malaltia i possibles dianes terapèutiques que han de facilitar el desenvolupament de noves estratègies de tractament. La nova informació genòmica pot tenir també un gran impacte en àmbits extramèdics com la relació entre gens i les diferents ètnies humanes o entre gens i comportament. Un coneixement més precís de la susceptibilitat a certes malalties pot permetre una planificació

i gestió sanitària més eficaç amb programes de prevenció i detecció precoç de malalties. Finalment, aquests estudis poden convertir-se en projectes motors de desenvolupament científico-tecnològic²³.

Aquest nou coneixement, però, no està exempt de grans desafiaments. L'accés a la informació genètica completa i detallada de les persones planteja aspectes bioètics i legals que requereixen una atenció acurada que respecti la llibertat de l'individu i que, alhora, no freni la investigació i el coneixement. L'obtenció de la informació no és senzilla. A més a més de les noves infraestructures, costoses i ràpidament canviant, calen nous perfils professionals que hauran de treballar en equips coordinats per poder obtenir i interpretar la informació generada. L'emmagatzematge, la comunicació i la integració d'aquesta informació amb d'altres informacions clíniques dels pacients requereixen esforços de coordinació, seguretat, interpretació i presa de decisions que, al seu torn, requereixen nous models de treball dels professionals i de relació institucional.

El Consorci Internacional del Genoma del Càncer, un esforç col·lectiu per a un problema universal.

La creació del Consorci Internacional del Genoma del Càncer (ICGC) ha constituït un model paradigmàtic de com abordar les noves perspectives i desafiaments que ofereix la seqüenciació de genomes complets i la seva aplicació a un problema de salut (<https://icgc.org/>). Aquest consorci es va constituir com un esforç conjunt d'investigadors de diversos països per abordar de manera exhaustiva la seqüenciació completa dels genomes de les neoplàsies més freqüents en diversos punts del món. L'objectiu fonamental del consorci era generar un catàleg complet de les alteracions genòmiques en les neoplàsies malignes dels 50 tipus i subtipus de càncer amb major impacte clínic i social en la població de tot el món. Per poder analitzar adequadament la variabilitat genètica individual, el consorci va plantejar l'estudi d'un nombre elevat de pacients, que no havia de ser inferior a 500 per cada tipus de tumor, i dels quals s'havia de

disposar d'una completa informació clínicopatològica. La descripció de les alteracions genòmiques havia de completar-se amb estudis transcriptòmics i epigenòmics dels mateixos tumors. Per promoure l'ús de les dades generades en la investigació del càncer i la seva ràpida transferència a la clínica, els membres del consorci es comprometien a proporcionar les dades generades a la comunitat científica el més ràpidament possible i amb les mínimes restriccions possibles, salvaguardant els requeriments ètics dels pacients. També es comprometien a no patentar la informació generada i a treballar de manera coordinada en els diversos grups que es creessin per abordar els ingents desafiaments que el projecte plantejava²⁴.

El Ministeri de Ciència i Innovació del govern espanyol va acceptar l'any 2008 aquest desafiament i va obrir una convocatòria pública per a la participació, per primer cop, de grups espanyols en un projecte internacional d'aquesta envergadura. Vam concórrer a aquesta convocatòria amb el professor Carlos López-Otín de la Universitat d'Oviedo, amb qui vam dirigir un consorci de grups espanyols al voltant de la leucèmia limfàtica crònica (LLC), una neoplàsia freqüent en el nostre medi i de la qual teníem una brillant història iniciada amb els estudis del professor Ciril Rozman i continuada pel professor Emili Montserrat. El nostre projecte va competir amb 16 propostes més de seqüenciació del genoma d'altres neoplàsies. Finalment, el nostre projecte del genoma de la LLC va merèixer la confiança del ministeri espanyol i del consorci internacional. El projecte era un desafiament logístic i conceptual, d'una immensa envergadura i sense experiència prèvia al nostre país (www.cllgenome.es). Vam iniciar els treballs al març del 2009 amb la participació d'investigadors de 17 institucions espanyoles. Aquest projecte ens va obrir també les portes a participar en el projecte de l'Epigenoma Humà, particularment l'estudi de l'epigenoma de les cèl·lules hematopoètiques i tumors limfoides de cèl·lules B²⁵. Després de vuit anys d'intens treball hem estat el primer consorci de l'ICGC a culminar els objectius plantejats, que es poden resumir en els següents punts²⁶⁻³²:

- Més de 800 pacients han donat el seu consentiment per participar-hi
- S'ha creat un dipòsit de mostres biològiques amb més de 15000 mostres d'àcids nucleics i cèl·lules leucèmiques viables.
- Hem seqüenciat els genomes de més de 500 pacients amb LLC, el transcriptoma de 300 i hem caracteritzat els primers epigenomes complets d'aquesta malaltia.
- S'han identificat 60 nous gens mutats implicats en el desenvolupament de la LLC, algun d'ells observats per primera vegada en un càncer humà, i s'han analitzat els aspectes funcionals d'alguns dels nous gens mutats i l'impacte clínic en l'evolució de la malaltia.
- S'han identificat noves dianes terapèutiques i s'han iniciat estudis preclínics de nous tractaments.
- S'han definit els epigenomes de referència de les cèl·lules B normals en els seus diferents estadis de diferenciació que han servit de marc per interpretar els canvis epigenètics en la LLC i el limfoma de cèl·lules del mantell.
- S'han identificat nous subtipus de la malaltia amb diferents impactes en l'evolució dels pacients.
- S'han desenvolupat noves eines bioinformàtiques per a les anàlisis de mutacions somàtiques i alteracions estructurals de genomes.
- S'han generat noves directrius bioètiques d'àmbit nacional i internacional per a l'ús de la informació genòmica.

Aquest projecte no hauria estat possible sense la convergència i integració de grups amb una profunda experiència en biologia molecular de genomes i en l'àmbit clínic-patològic de la malaltia i que, a més a més, tinguessin una bona capacitat d'enteniment mutu que permetés el diàleg. Hem coordinat amb el professor López-Otín un excel·lent conjunt de grups espanyols que abasten tots els àm-

bits requerits en el projecte i que inclouen la bioètica, l'epidemiologia, l'hemato-oncologia clínica, l'hematopatologia, la genètica, la biologia molecular i la bioinformàtica. El projecte en el seu conjunt ha estat un desafiament conceptual, tecnològic i organitzatiu sense precedents, tant al nostre país com internacionalment. Hem pogut generar una informació global i definitiva sobre una de les malalties neoplàsiques més freqüents en el món occidental que ens ha permès entendre-la d'una manera més clara i que ha de redundar en una millora de la qualitat de vida dels pacients. El seu desenvolupament requereix una perspectiva multidisciplinària i integradora de tots els professionals que hi participen. La pregunta inicial sorgeix d'un problema clínic, en aquest cas una forma peculiar de càncer. El problema s'està abordant amb les més noves tecnologies genòmiques i les respostes han de venir d'aquest treball conjunt de diàleg entre la clínica, la patologia i la ciència bàsica. Malauradament, malgrat la feina feta i els resultats obtinguts no hem pogut convèncer a les institucions públiques i privades perquè continuïn donant suport a aquest projecte. Tanmateix, l'experiència adquirida s'està estenent a altres àmbits proporcionant una nova perspectiva de treball i una nova informació que està canviant la nostra pràctica clínica.

Voldria concloure expressant la satisfacció i el sentiment de privilegi que em proporciona com a patòleg l'haver pogut participar en aquesta nova perspectiva que ens obre la medicina. Durant anys la nostra especialitat s'ha debatut entre la recerca del coneixement bàsic de la malaltia i la seva aplicació clínica. Aquestes tensions es produeixen també avui en la nostra pràctica diària. Però crec que són tensions artificials que potser responen a mentalitats poc arriscades. Són moments privilegiats en què el patòleg pot donar la mà i treballar conjuntament en aquesta cruïlla de camins de la clínica i la ciència bàsica. Certament, se sent el vertigen de la pèrdua de fronteres i límits, que poden donar un fals sentit de seguretat. Però, en paraules del poeta Joan Maragall, seria la seguretat de la tranquil·la aigua mansa del port. I no són moments de resguardar-se en aigües calmes, són moments d'arriscar al mar obert del coneixement. Certament, un risc que cal afrontar amb l'única seguretat de la fortalesa

sòlida del nostre propi coneixement, que ha de ser compartit, i d'una mentalitat oberta per acceptar les novetats que ens vindran en aquest viatge incert.

Moltes gràcies per la seva atenció,
Boltaña, Tortosa, primavera del 2017

REFERENCIAS

1. Lain Entralgo P. La morfología biológica actual. *Asclepio*. 1972;24:3-62.
2. Lain Entralgo P. *Historia Universal de la Medicina* . Barcelona; 1972.
3. Oliva H. *Cajal y la Anatomía Patológica Española. Una historia compartida*. Ed. Salvat Barcelona 1984.
4. Rosai J. Pathology: a historical opportunity. *Am.J Pathol*. 1997;151:3-6.
5. Armstrong S. *A matter of life and death. Conversations with pathologists*. Dundee, UK: Dundee University Press; 2008.
6. Rosai J. *Guiding the Surgeon's Hand. The history of American Surgical Pathology*. Washington: American Registry of Pathology. AFIP; 1997.
7. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE Et Al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403:503-511.
8. Ladanyi M, Chan WC, Triche TJ, Gerald WL. Expression profiling of human tumors: the end of surgical pathology? *J.Mol.Diagn*. 2001;3:92-97.
9. Fausto N. Editor's farewell. *Am.J.Pathol*. 2000;157:1757-1758.
10. Rosai J. Why microscopy will remain a cornerstone of surgical pathology. *Lab Invest* 2007;87:403-408.
11. Matrisian LM, Tykocinski ML, Padarathsingh M. Lessons to be learned from hematopoietic malignancies. Workshop report from the Di-

- vision of Research Grants, National Institutes of Health. *Am.J.Pathol.* 1995;147:1519-1521.
12. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* 1982;49:2112-2135.
 13. Jaffe ES, Harris NL, Campo E. "Principles of Classification of Lymphoid Neoplasms" in Jaffe ES, Harris NL, Campo E, Arber D, Quintanilla-Martinez L (Eds) *Hematopathology*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2017:
 14. Harris NL, Jaffe ES, Stein H Et Al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
 15. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997;89:3909-3918.
 16. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood* 2008;112:4384-4399.
 17. Swerdlow S, Campo E, Harris N Et Al. *Who Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC; 2008.
 18. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL Et Al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117:5019-5032.
 19. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA Et Al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-2390.
 20. Rowley JD. Genetics. A story of swapped ends. *Science* 2013;340:1412-1413.

21. Campo E. Whole genome profiling and other high throughput technologies in lymphoid neoplasms--current contributions and future hopes. *Mod.Pathol.* 2013;26 Suppl 1:S97-S110.
22. My genome. So what? *Nature* 2008;456:1.
23. Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, Guyer MS. A vision for the future of genomics research. *Nature* 2003;422:835-847.
24. Hudson TJ, Anderson W, Artez A Et Al. International network of cancer genome projects. *Nature* 2010;464:993-998.
25. Adams D, Altucci L, Antonarakis SE, Et Al. Blueprint to decode the epigenetic signature written in blood. *Nat Biotechnol.* 2012; 30:224-6.
26. Puente XS, Pinyol M, Quesada V Et Al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature* 2011;475:101-105.
27. Quesada V, Conde L, Villamor N Et Al. Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Nat.Genet.* 2011;44:47-52.
28. Ramsay AJ, Quesada V, Foronda M Et Al. Pot1 mutations cause telomere dysfunction in chronic lymphocytic leukemia. *Nat.Genet.* 2013;45:526-530.
29. Kulis M, Heath S, Bibikova M Et Al. Epigenomic analysis detects widespread gene-body DNA hypomethylation in chronic lymphocytic leukemia. *Nat.Genet.* 2012;44:1236-1242.
30. Kulis M, Merkel A, Heath S Et Al. Whole-genome fingerprint of the DNA methylome during human B cell differentiation. *Nat.Genet.* 2015;47:746-756.
31. Ferreira PG, Jares P, Rico D Et Al. Transcriptome characterization by RNA sequencing identifies a major molecular and clinical subdivision in chronic lymphocytic leukemia. *Genome Res.* 2014;24:212-226.
32. Puente XS, Bea S, Valdes-Mas R Et Al. Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature* 2015; 526(7574):519-24

Discurso de respuesta leído por el Profesor

DR. ANTONIO CARDESA GARCÍA

Excel.lentíssim Senyor President,
Dignisimes Autoritats,
Molt Il.lustres senyores i senyors acadèmics,
Senyores i senyors:

En primer lugar quiero agradecer, a esta Reial Acadèmia y a su presidente, quien la representa, la distinción que me confiere y la satisfacción personal que me causa, el encargo de la disertación de respuesta y bienvenida al discurso de ingreso del Profesor Elías Campo Güerri. Palabras estas que en modo alguno son un formalismo cortés, meramente protocolario, sino que brotan de mí con una espontaneidad muy sincera y auténtica. Ello se debe a que nuestro nuevo académico ha sido una de las personas, que de manera más estrecha y decisiva ha colaborado conmigo, y yo con él, tanto en la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona como en su Hospital Clínico, durante los casi treinta años en que he estado oficialmente activo en ambas instituciones. Este periodo supone el más largo y productivo de mi vida profesional, en el que el esfuerzo coordinado de todo un gran grupo de especialistas, entre ellos quien hoy nos preside, ha logrado una importante transformación de la

Anatomía Patológica, la cual es considerada modélica, no solo en Cataluña y en España, sino también en el exterior.

En este acto, que representa la ceremonia más singular y de mayor realce social dentro de la vida de nuestra Real Academia, es preceptivo cuidar con rigor los detalles de su protocolo. Por ello, mi repuesta al nuevo académico va a seguir el ritual propuesto desde este mismo sitio por el Profesor Jacint Corbella i Corbella, expresidente de esta Institución, cuando en 1993 respondía a mi discurso de ingreso en ella. Jacint Corbella decía así: “Una dissertació de resposta i benvinguda a l’ingrés d’un nou acadèmic, sol tenir una durada curta, dividida de fet en dues parts. En la primera cal remarcar quins han estat els mèrits del nou membre i en la segona se solen fer alguns comentaris al contingut temàtic del discurs”... “Un discurs d’ingrés, i l’afegitó de la resposta, és un document d’interés històric, que farà el seu servei molt més enllà d’aquest moment en què estem. Cal doncs explicar qui es el nou membre, no tan per nosaltres que ja ho sabem, sino per què al cap dels anys quedi justificat l’encert dels qui l’hem elegit per estar entre nosaltres.”

Procedo por tanto a glosar la figura y los méritos que concurren en el nuevo académico. El profesor Elías Campo nace en la villa altoaragonesa de Boltaña, Huesca, en 1955. Alcanza el título de Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Barcelona en 1979, con la calificación de Premio Extraordinario. En 1980 supera brillantemente la convocatoria estatal MIR, con el número dos. Tras completar su residencia en el Hospital de Bellvitge, Barcelona, recibe en 1984 el título de Médico Especialista en Anatomía Patológica. En 1985 obtiene el título de Doctor en Medicina y Cirugía, por la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona, así como la plaza de Médico Adjunto de Anatomía Patológica en el Hospital Clínic de Barcelona.

Estos datos biográficos iniciales apuntan ya unas singulares cualidades en el Dr. Campo, caracterizadas por alto grado de inteligencia, análisis preciso de objetivos, rapidez de acción, liderazgo, suavidad en las formas y enorme capacidad de trabajo.

Caracteres que son en todo premonitorios de una trayectoria asistencial, científica y universitaria, difícilmente igualable:

- 1986-1997: Profesor Titular de Anatomía Patológica Universidad de Lleida.
- 1990-1992: Visiting Scientist, Laboratory of Pathology, National Cancer Institute, NIH, Bethesda MD, USA.
- 1997-2017: Jefe de la Unidad de Hematopatología, Hospital Clínic, Barcelona.
- 1997-2002: Profesor Titular de Anatomía Patológica, Universidad de Barcelona.
- 2002-Actualidad: Catedrático de Anatomía Patológica Universidad de Barcelona.
- 2002-2007: Jefe de Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, Barcelona.
- 2006-2011: Director Clínico del Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic, Barcelona.
- 2011-Actualidad: Director de Investigación e Innovación del Hospital Clínic y Director de la Fundación Clínic, Barcelona.
- 2017: Director del Instituto de Investigación Biomédica August Pi Sunyer (IDIBAPS).

A lo largo de todos estos años ha llevado a cabo más 26 proyectos de investigación estatales y 14 internacionales, que han fructificado en más de 500 publicaciones, gran parte en revistas internacionales del más alto nivel científico. Ha sido editor de 2 libros de gran prestigio y autor de más de 50 capítulos de libros. Ha pronunciado más de 100 conferencias internacionales, 70 estatales, y 8 de divulgación. Bibliométricamente, su Índice Hirsch es 99, habiendo sido citado en 42.531 ocasiones.

Es miembro de más de 10 Comités Científicos y Grupos de Trabajo Internacionales, destacando entre ellos:

Comité Ejecutivo del “International Cancer Genome Consortium” (ICGC) desde 2009.

Director Científico del “Chronic Lymphocytic Leukemia Genoma Project” del ICGC desde 2009.

Miembro del Consejo Asesor Estratégico del Instituto Carnot CALYM, Francia desde 2012.

Miembro de la Academia Europea desde 2013.

Por su trayectoria científica ha recibido más de 10 premios de alto prestigio, entre los que destacamos:

Premi “Josep Trueta” de l’Acadèmia de Ciències Mediques i de la Salut de Catalunya i Balears, 2005,

Premi del Consell de Col·legis de Metges de Catalunya 2005.

Premio Severo Ochoa de Investigación Biomédica 2011.

Premio La Vanguardia de la Ciencia 2012.

Medalla Narcis Monturiol 2012.

Premi Nacional de Recerca, Generalitat de Catalunya, 2014.

Premio Fundación Lilly a la Investigación Biomédica 2015.

Premio Rey Jaime I a la Investigación Médica 2016.

La investigación realizada del Prof. Campo ha tenido siempre como norte la tipificación integrada de las neoplasias, incorporando en el diagnóstico clásico de la Anatomía Patológica todos aquellos datos moleculares con implicación relevante en el desarrollo y progresión tumoral. De esta manera logra definir paulatinamente criterios diagnósticos más precisos, establecer modelos predictivos de evolución y respuesta al tratamiento, así como nuevas estrategias terapéuticas.

Dentro de este modelo, los trabajos del Prof. Campo se inspiran en la actividad desarrollada durante sus dos años de estancia, en el Laboratorio de Patología del “National Cancer Institute, NIH, Bethesda MD, USA”, entre 2000 y 2002. Allí trabaja bajo la dirección de los Dres. María Merino, Marc E. Sobel, Elaine S. Jaffe y Lance A. Liotta, que le introducen en la patología molecular y en el entonces incipiente diagnóstico patológico integrado de la enfermedad tumoral.

En sus primeros proyectos en esta línea, el Prof. Campo estudia la implicación de moléculas de adhesión y también de proteasas en la progresión tumoral en cáncer de colon, de tiroides y de laringe, publicadas en revistas como *Cancer Res*, *Cancer*, *Am J Pathol*, *Gastroenterology* y *J Pathol*, entre otras. Estos trabajos venían precedidos de otro en esta línea, publicado en 1987, en la no menos prestigiosa revista *Lab Invest*, realizado conjuntamente entre las Universidades de Lleida y de Barcelona, y que incluye entre los firmantes al Prof. Campo, al Prof. Viñas hasta recientemente Presidente de esta Reial Acadèmia y a quien en estos momentos tiene el honor de dirigirles la palabra.

La búsqueda de nuevos mecanismos implicados en la progresión tumoral conduce al Prof. Campo, y a todos los que participamos en aquel grupo, a la identificación de la Ciclina D1 como marcador de la progresión del carcinoma escamoso de laringe en estadios avanzados. Paralelamente, en otro trabajo de diseño similar, el equipo del Prof. Campo demuestra como la Ciclina D1 resulta ser un marcador altamente específico y diagnóstico del linfoma de células del manto. Estos hallazgos le indujeron seguidamente a explorar la implicación de otros genes reguladores del ciclo celular en estos tumores, lo cual le permitió demostrar las alteraciones de la vía p14^{ARF} /p53/p21^{Waf1} y también de la vía Rb/p16^{INK4} /Ciclina D1/CDK4 tanto en linfomas como en carcinomas de laringe, mama y próstata. Otro resultado importante derivado de estos estudios fue el hallazgo de la implicación de las fosfatasa activadoras del ciclo celular CDC25A, B y C en estas neoplasias. También la descripción por primera vez de

alteraciones oncogénicas de genes de la familia polycomb (BMI1) en tumores humanos. Estos trabajos fueron publicados en revistas tales como *Blood*, *Cancer Res*, *Oncogene*, *Leukemia*, *Am J Pathol*, *J Pathol* y *Virchows Arch*, entre otras.

Desde 1997, como Jefe de la Unidad de Hematopatología, continuando en el Hospital Clínic la trayectoria iniciada en la Escuela de Hematología por los profesores Farreras Valentí, Rozman y Montserrat, el Prof. Campo, se centra de manera especial en las neoplasias hematológicas, desarrollando nuevas e importantes líneas de investigación, destacando entre ellas:

Estudios de alteraciones genéticas mediante técnicas de citogenética molecular y de microarrays en las enfermedades linfoproliferativas. Estas nuevas tecnologías han permitido definir a este grupo los perfiles genómicos del linfoma de células del manto, la leucemia linfática crónica, el linfoma B difuso de células grandes, el linfoma de Burkitt, el linfoma plasmablastico, varios linfomas T cutáneos y leucemias mieloides. Además estas investigaciones han conducido a la propuesta de que los perfiles moleculares de las alteraciones genéticas en las neoplasias linfoides son relativamente específicos de cada tumor.

La gran inestabilidad genética observada en el linfoma de células del manto, llevó al Prof. Campo a explorar la posible inactivación de las vías de detección y reparación del DNA en este y otros tumores, así como a la demostración de la inactivación de los genes ATM, CHK1 y CHK2, defectos que en algunos pacientes se detectaron en la línea germinal sugiriendo su posible papel predisponente. El grupo del Prof. Campo también caracterizó por primera vez el perfil genómico de la leucemia mieloide aguda con la t(8;16) y la implicación de genes de la familia HOX en esta leucemia. Posteriormente, en un estudio cooperativo dirigido por el Prof. Campo se ha realizado un análisis masivo de variantes genéticas de la leucemia linfática crónica y se han identificado polimorfismos en genes implicados en apoptosis e inmunoregulación como posibles factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad.

Toda vez que las tecnologías de microarrays generan una gran información no siempre utilizable en la clínica, otra línea de trabajo del grupo del Prof. Campo ha sido la búsqueda de plataformas que permitan incorporar información genómica de forma práctica. De esta manera promueve estrategias de citometría de flujo, inmunohistoquímica y PCR cuantitativa para capturar la información pronóstica generada con los perfiles de expresión genómica y aplicarlos en el diagnóstico de rutina.

Director Científico del “Chronic Lymphocytic Leukemia Genoma Project” del ICGC desde 2009, en el que contando con un selecto grupo de científicos, entre ellos su compañero de aventura científica, paisano altoaragonés y amigo, el Prof. Carlos López Otín, Catedrático de Bioquímica de la Universidad de Oviedo. Este grupo ha conseguido en tiempo record la secuenciación del genoma de esta leucemia y sigue investigando actualmente en las implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas de este gran proyecto científico con múltiples publicaciones, entre los años 2011 y 2016, destacando entre ellas las aparecidas en *Nature* y *Nature Genetics*.

Las numerosas ocupaciones y responsabilidades del Prof. Campo no han sido óbice para programar su vida de manera que el trabajo no restase dedicación a su familia, lo cual aprendió de sus progenitores. En su padre, Elías Campo Villegas, distinguido notario de nuestra ciudad, así como en su esposa, la Dra. Maria Cinta Cid, brillante internista e investigadora del Hospital Clínico y Académica Correspondiente de nuestra Institución, ha tenido siempre su más sólido punto de ilusionante apoyo. Igualmente en sus tres hijos, cuyas trayectorias han seguido el ejemplar perfil humano y profesional de padres y abuelos.

Pasemos seguidamente a considerar el discurso del nuevo académico. El tema de elección “La Anatomía Patológica, una Visión Integradora de la Enfermedad desde el Microscopio al Genoma”, no puede haber sorprendido a aquellos que han conocido al Profesor Campo en sus últimos años, dedicado de pleno a su vertiente de hematopatólogo molecular. Pero tampoco habrá extrañado en modo

alguno este tema a todos aquellos que conocen su trayectoria inicial y toda su evolución posterior.

El profesor Campo, además de su gran maestría en el diagnóstico e investigación de las enfermedades linfoproliferativas, es capaz de diagnosticar de la manera más brillante desde una tuberculosis pulmonar, insospechada en el acto quirúrgico, hasta las más variadas lesiones reactivas y toda suerte de tumores benignos y malignos de los diferentes órganos y sistemas humanos. En definitiva, todo un gran anatomopatólogo de amplio espectro, promotor de un nuevo prototipo diagnóstico, en el que incorpora a las áreas tradicionales de la anatomía patológica, la citometría de flujo, inmunohistoquímica, citogenética y patología molecular. En síntesis, un modelo de diagnóstico integrador que entrelaza ciencia básica y clínica.

Como nos ha recordado el Prof. Campo, la práctica sistemática de disecciones en cadáveres humanos, propiciada por la obra de Vesalio, en Padua, se extiende rápidamente por todo el norte de Italia, potenciando el conocimiento de la normalidad anatómica y de sus desviaciones de la normalidad, el llamado “hallazgo casual”. Ello induce a su vez, a los médicos (anatómicos) que practicaban las disecciones (anatomías), a relacionar dichas desviaciones de la normalidad (alteraciones) con la dolencia (enfermedad) padecida por el paciente en vida. Paulatinamente este ejercicio de correlación propicia el gran salto del hallazgo casual al hallazgo buscado, que se convierte en la piedra angular de la anatomía patológica y de la medicina como ciencia. A este primer ejercicio de correlación anatomoclínica Laín Entralgo se refiere como “giro copernicano.”

Desde estos albores renacentistas de la anatomía patológica, cuya denominación como disciplina procede etimológicamente del griego *anatomos*: disecar, *patos*: enfermedad y *logos*: tratado, el nuevo académico ha revisado su evolución hasta el presente, enfatizando cómo las tecnologías de cada época condicionan su progreso. Su relato deja patente la constante de la operativa anatomopatológica: la “disección.” En el Egipto alejandrino de los Ptolomeos, la disección corporal, de los órganos y tejidos humanos

se hace únicamente con el escalpelo. No es hasta mediado el siglo XIX, que la disección de tejidos y células añade paulatinamente el microscopio y el micrótomo, ayudados de la tinción de tejidos, microdisección y cultivos celulares. A partir de la transición del siglo XX al XXI, la “nueva disección,” la del genoma, del transcriptoma y del proteoma, se ejecuta mediante enzimas, tales como nucleasas, ribonucleasas y proteasas, solas o complementadas por hibridación in situ, citogenética, anticuerpos monoclonales y citometría de flujo. Este cambio de paradigma convierte la integración presente de la anatomía patológica con la clínica en una desafiante encrucijada multidisciplinaria, entre ciencia básica y aplicada, cuya compleja implementación no siempre transcurre de manera idílica, exenta de controversias.

De todas las controversias, la más polémica y prolongada en el tiempo fue la relacionada con la habilidad diagnóstica de Virchow y la solidez de su doctrina celular, cuestionadas en el tristemente célebre caso del emperador alemán, Kaiser, Federico III, quien falleció de cáncer de laringe en 1888, tras solo 99 días de reinado. Virchow no estuvo totalmente equivocado en su diagnóstico, tal como se ha podido documentar recientemente (1). Sus descripciones del cáncer del Kaiser, aunque interpretadas como benignas en los albores del desarrollo de la patología celular, precedieron en 110 años al reconocimiento del carcinoma verrucoso híbrido de laringe como una nueva entidad anatomoclínica, un rarísimo lobo histopatológico con piel de cordero, que aproximadamente ocurre en 1,5/1000 carcinomas laríngeos.

Esta circunlocución histórica nos lleva de la mano a considerar una de las preguntas más controvertidas de la medicina actual. ¿Perdurará la vigencia del diagnóstico anatomopatológico, ante el crecimiento exponencial de los datos aportados por la biología molecular?

Habitados los anatomopatólogos desde los inicios de la etapa celular a superar amargas e inacabables controversias sobre la solidez de los principios de nuestra especialidad, no es de extrañar

que ya en los inicios de la etapa molecular hayan surgido desde diferentes escuelas hombres capaces de afrontar los desafíos de esta nueva etapa de la medicina. Nosotros, en el Hospital Clínico de Barcelona, hemos tenido la fortuna de haber encontrado en el Prof. Campo a uno de esos hombres que propone la “Anatomía Patológica Molecular”, es decir “la disección molecular de las lesiones”, como un proceso de continuidad conceptual desde la morfología hasta la alteración molecular, superando las barreras tecnológicas mediante la integración multidisciplinar. No es tarea fácil, pero si los datos biográficos de Elías Campo eran en 1985 premonitorios de una brillante carrera científica, 32 años después, el profesor Elías Campo, convertido en todo un prestigioso científico de renombre internacional, se encuentra en un momento de plena creatividad, dinamismo y experiencia, que lo cualifican no solo para asumir estos retos, sino también otras y todavía más cualificadas empresas.

Per tot això, com hem vist, el professor Campo ha connectat plenament amb els problemes sanitaris del nostre temps. Estic segur que per la seva preparació, empena i maduresa serà per molts anys un dels membres actius de la nostra institució. Ara, complint el ritual de la nostra acadèmia, demano al senyor President que vulgui imposar la medalla que li correspon i li faci lliurament del pergami que acredita la seva qualitat de membre numerari d'aquesta Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, al nou i estimat recipiendari, el professor Elías Campo Güerri.

Moltes gràcies.

Barcelona, 07, 2017

Referencia

1. Cardesa A, Zidar N, Alos L, Nadal A, Gale N, Kloppel G. The Kaiser's cancer revisited: was Virchow totally wrong? *Virchows Arch.* 2011;458:649-657.