

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

EXCMO. SR. DR.

D. Antonio Llombart Bosch

EXCMA. SRA. PRESIDENTA DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA,
ILMAS, E ILMOS, SRAS. Y SRES. ACADÉMICOS,
SEÑORAS Y SEÑORES:

CELEBRA HOY la Real Academia de Medicina y Ciencias afines de la Comunidad Valenciana reunión extraordinaria para recibir como nuevo Académico de número al Dr. José Vicente Bagán distinguido profesional, maestro universitario, Catedrático de la Universitat de Valencia y brillante científico en el área de la medicina y cirugía odonto-estomatológica, como Jefe del Servicio de Servicio de Estomatología y Cirugía Maxilofacial del Hospital General Universitario en esta ciudad.

Para mí es un honor el tener el privilegio de haber sido quién el Académico electo ha tenido a bien invitar para contestar su discurso sobre el tema “Estado actual del precáncer y cáncer oral: Retos diagnósticos” en el que, como acaban de escuchar, efectúa importantes contribuciones personales al análisis de este grupo de complejos procesos neoplásicos y precancerosos, bien conocidos no sólo en la clínica, sino también desde el punto de vista terapéutico.

No resulta fácil para un patólogo aceptar el reto de analizar la figura profesional y científica del beneficiario ni tampoco contestar con consistencia a las sutiles aportaciones contenidas en su disertación, por lo variado de los temas tratados, así como por la profundidad de aspectos tan complejos contenidos en esta patología. Me salva quizás el conocer al nuevo académico ya largo tiempo y haber sido testigo de su progresión científica y universitaria en donde ha alcanzado el más alto nivel y prestigio siendo en estos momentos una de las figuras más relevantes de la medicina odonto-estomatológica española y europea. Es por tanto mérito reconocible que en estos momentos ocupe la dirección de la Escuela de Doctorado de la Universidad de Valencia, desde septiembre de 2015 y también sea Director de Docencia e Investigación del Hospital General Universitario de Valencia. Ambos cargos atestiguan y realizan

la figura del ya nuevo académico de número de nuestra Institución y la confianza que sus colegas han puesto en su gestión.

También merece recordarse que esta RAMCV le nombró Académico correspondiente en el año 2010 reconociendo a justo título sus numerosos méritos profesionales, que desde entonces ha seguido acrecentando, como señalaré más adelante al darles a conocer algunos detalles de su excelente curriculum.

En estos momentos ocupa el sillón nº. 37 que fuera previamente adscrito al área de Neurocirugía, brillantemente ostentado por el extinto Prof. Carlos Barcia Mariño. El recuerdo de este insigne académico sigue presente en nuestra memoria y su imagen también se mantiene viva gracias a las importantes aportaciones que proporcionó a la Institución. Descanse en paz.

Antes de entrar en este significativo capítulo de su vida, creo pertinente, en las circunstancias presentes, que la Academia vuelva la vista hacia atrás recordando su propia historia tan rica en miembros que enaltecieron la medicina y cirugía odonto-estomatológica en el pasado siglo y en tiempos más recientes. Con ello pretendemos mantener viva la memoria de quienes nos han precedido ocupando merecidamente los sillones académicos de esta especialidad.

El recordado Prof. Francisco Gomar Guarner en abril de 1988 hacía memoria de los ilustres odontólogos valencianos, con motivo de contestar y glosar el discurso de ingreso como Académico de número del añorado Prof. José Antonio Canut Brusola. Hacía mención en aquella ocasión de una de las figuras más ilustres de la medicina odontológica valenciana el Dr. Bernardino Landete Vila (1879-1964) quien lograra el mayor respeto y reconocimiento científico de la odontología española dándole el más alto nivel universitario en la primera mitad del siglo pasado.

La controvertida figura del Dr. Landete merece una mención especial. Excelente profesional y fundador de la Escuela de Odontología de la Universidad Central en Madrid sufrió una injusta persecución por sus ideas republicanas que le separaron de la Cátedra de Prótesis dental en donde practicaría novedosas técnicas quirúrgicas y colaboraría en la gran obra editada por Gregorio Marañón y Teófilo Hernández "Manual de Medicina Interna" en el capítulo de "Enfermedades de la Boca". Restituido a la cátedra en 1949 coincidiendo con sus 70 años y con la jubilación, España perdió una de los odontólogos más valiosos

del pasado siglo. (Javier Sanz y María José Solera: Bernardino Landete, vida y obra. Studio Puig S.L., Valencia, 2012).

Aunque ya es historia merece recordarse la divergencia de criterios del Dr. Lafora y su colega de Cátedra en la Escuela de Odontología el Dr. Florestán Aguilar (Marqués de Casa Aguilar).

Hasta 1914, en España existía una nítida separación entre médicos y dentistas. Al crearse entonces la Escuela de Odontología, para obtener la titulación era necesario superar los dos primeros cursos de Medicina (más tarde serían tres) y posteriormente otros dos cursos de formación específica.

Las diferentes concepciones sobre la reforma que se puso en marcha de la Odontología en España llevaron a un distanciamiento de posiciones y antagonismo personal entre los dos catedráticos, creándose una auténtica división en la profesión. Aguilar defendía que los dentistas debían tener su propia formación académica separados de los médicos. Por su parte, Landete se mostró siempre partidario de que la Odontología formara parte, como una rama más, de la Medicina, defendiendo su postura desde la Federación Estomatológica Española, de la cual fue presidente desde su fundación en 1913.

Con la instauración de la Segunda República, Landete conseguirá imponer su tesis y dejar así reformada y definida académicamente la disciplina médico-dental. (Josep M. Ustrell i Torrent: Història de l'odontologia. Edicions Universitat, Barcelona, 1997). Tomó posesión en 1932 de la asignatura de Odontología en la Escuela de Odontología de Madrid y en febrero de 1935 y fue nombrado director de la Escuela. Desde su puesto, y avalado por su gran prestigio, lideró el cambio que se había de operar, siendo partidario de la doble condición dentista-médico. “Los odontólogos –afirma– sacaron la odontología de la calle y la metieron en los gabinetes dentales para salvar dientes. Nosotros, los estomatólogos, la hemos introducido en los hospitales y salvamos vidas”. (Julio González Iglesias: El drama político de don Bernardino Landete: un hombre entre dos fuegos. *Gaceta Dental*, febrero de 2009).

La historia revertería esta situación nuevamente en años recientes al crearse la nueva carrera (hoy grado) de Odontología, separando estomatólogos (médicos con la especialidad odontológica) de los odontólogos con una formación

específica. Hoy nuestra Universitat mantiene las dos titulaciones en una misma como “Facultad de Medicina y Odontología”.

Otras dos figuras transcendentales en la Odontología valenciana y académicos de número de la RAMCV fueron los doctores José Font Llorens y Luis Lafora García. Queremos recordar que el doctor José Font Llorens entró en esta RAMCV en 1946 con un discurso titulado “La estomatología ante la infección focal”. Fue un hombre innovador y detallista en el arte de la medicina dental durante su larga vida profesional que se extendió desde 1915 hasta 1980, siendo ejemplo de entrega y capacidad profesional, tiempo en el que haría importantes contribuciones científicas a esta Institución.

El Dr. Luis Lafora García entró en la Academia en 1950 con un discurso sobre la “Oclusión dentaria y maxilofacial”. Discípulo del Dr. Landete, culminó una vida profesional de gran prestigio siendo nombrado en 1932 Jefe de Servicio de Estomatología del Hospital Provincial, cargo que ostentaría hasta su jubilación en 1963.

Su sucesor en esta institución sería el Dr. José Canut Brusola (1938-2006) quien ocupara este sillón en 1968, formado bajo la maestría del Dr. Lafora en el Hospital Provincial de Valencia ha sido destacada figura de la moderna odontología en nuestra ciudad con una particular dedicación a la Ortodoncia y contribuyó, junto con el hoy presente entre nosotros, Académico de número Prof. Amando Peydró a la fundación y puesta en marcha de la nueva Escuela de Estomatología en esta Facultad de Medicina que impulsara su creación el entonces decano Prof. José Viña.

En 1982 obtendría la Cátedra Universitaria de Ortodoncia y desde 1984 dirigiría la Escuela de Estomatología continuando en la dirección de la misma a la precedida por el Prof. Amando Peydró. Su prematura muerte privó a esta Academia de una brillante y prometedora figura de la estomatología valenciana.

No vamos a entrar en consideraciones sobre la personalidad profesional académica y científica del Prof. Amando Peydró, Catedrático de Histología, jubilado y emérito de esta Universitat y fundador como ya hemos señalado de la Escuela de Estomatología de la Univesitat. Él debía ocupar este lugar en estos momentos como maestro del nuevo Académico, a quien además de enseñar como profesor durante la especialidad estomatológica dirigió la tesis docto-

ral del nuevo académico sobre “Leucoplasia oral: Estudio clínico, histológico y ultraestructural” premiada con sobresaliente *cum laude*. Recientemente solicitó de la Junta de Gobierno y se aceptó por la Junta General ordinaria de la Academia (Junio 2017) que el sillón denominado de “Odontología Médica” quedara vacante al ocupar la nueva denominación de “Histología Humana” más acorde con la vocación universitaria y científica que aún mantiene. Queremos agradecer la deferencia que nos ha hecho permitiendo que seamos nosotros quien dictemos el discurso de contestación al Prof. José Vicente Bagán que están Uds. escuchando en estos momentos.

Deseo seguidamente completar con brevedad, pero no por ello menos detalle, los aspectos más sobresalientes del curriculum vitae del Prof. José Vicente Bagán tal y como es preceptivo en estas circunstancias.

Obtuvo la licenciatura de Medicina y Cirugía en 1978 y Médico Especialista en Estomatología en 1980. Se doctoró en Medicina y Cirugía en 1984 con el Premio Extraordinario de Doctorado de la Universidad de Valencia en 1985. Posteriormente en 1990 obtuvo el nombramiento de Catedrático de Medicina Bucal (Área Estomatología). Universidad de Valencia.

Desde 1993 es Jefe de Servicio de Estomatología y Cirugía Máxilofacial del Hospital General Universitario de Valencia y desde 2015 Director de la Escuela de Doctorado de la Universidad de Valencia, así como Director de Docencia e Investigación del Hospital General Universitario de Valencia.

Ha sido Vicedecano de la Facultad de Medicina (1992–1993) y Director del Departamento de Estomatología de la Universidad de Valencia (1994-1997). También es Director del Master de Medicina Oral de la Universidad de Valencia desde 1994.

Su actividad investigadora se resume con el reconocimiento de 4 sexenios de investigación. Siendo autor o co-autor de 252 artículos publicados e indexados en *PubMed*. De los artículos, 186 están publicados en revistas incluidas en el *Journal Citation Reports – Web of Science*.

También ha contribuido como autor de 16 libros de Estomatología y ha participado en 17 proyectos de investigación subvencionados oficialmente por el Ministerio y las agencias de evaluación. Ha dirigido 57 tesis doctorales y pre-

sentado 446 trabajos en congresos nacionales o internacionales. Se añade a ello el haber recibido 22 Premios dentro de la Odonto-estomatología.

Es director de la revista "*Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*" pISSN 1698-4447 eISSN: 1698-6946. Indexada en *SCI, JCR, INDEX MEDICUS/MEDLINE* y de la revista "*Journal of Clinical and Experimental Dentistry*" ISSN 1989-5488. Indexada en *PubMed, PubMed Central, Scopus*. Además desde 2009 hasta la actualidad ocupa el cargo de Advisory Editor de la revista *Oral Diseases*.

Desde 2010 al 2012 ocupó la presidencia de la Academia Europea de Medicina Oral con sede en Londres.

Se añade a ello el haber recibido 22 Premios y distinciones dentro de la Odonto-estomatología, entre los que deseamos destacar la Medalla de Oro del Ilustre Colegio Oficial de Odontólogos y Estomatólogos de Valencia. (Febrero 2009). Fellowship in Dental Surgery ad hominem del Royal College of Surgeons of Edinburgh – Scotland (GB). Premio Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Bucal en 2014. Premio reconocimiento a la actividad investigadora en el ámbito del sistema valenciano de salud dentro del área de estomatología de la Consellería de Sanidad de Valencia, 2015. Medalla de oro al mérito científico del Colegio Oficial de Odontólogos y Estomatólogos de Madrid (8 Febrero 2016).

Convendrán Uds. que los méritos del nuevo Académico de número son excepcionales y la RAMCV se honra en dar acogida a una personalidad científica y universitaria de primer rango mundial como es el Dr. Bagán.

También es preceptivo que en la contestación por parte del académico que recibe, en nombre de la RAMCV, al nuevo miembro de la misma, se ocupe de glosar y analizar científicamente el discurso pronunciado al inicio de sus actuaciones en la Institución que hoy le da la bienvenida. El discurso del nuevo académico ha versado sobre "Estado actual del precáncer y cáncer oral: Retos diagnósticos".

Ya señalábamos al iniciar esta alocución cómo resulta difícil sintetizar toda la doctrina aportada por el nuevo académico donde se ha vertido importante doctrina oncológica sobre las neoplasias maxilofaciales con especial atención a las propias de la mucosa oral.

A nuestro juicio podemos dividir su discurso en cuatro apartados. En el primero hace mención a su predecesor en el sillón nº. 37 (que pasa a ocupar en el día de hoy), el Prof Carlos Barcia, rindiéndole un sentido homenaje también como compañero en la jefatura del Servicio de Neurocirugía del Hospital General Universitario que dirigió durante muchos años. También hace referencia a maestros, colegas profesionales y discípulos que le formaron, orientado profesionalmente y han colaborado o comparten actividad en el momento actual, tanto en su Cátedra Universitaria como en el Servicio que dirige en el Hospital General.

Los otros tres capítulos corresponden a su aportación científica a los procesos neoplásicos antes indicados así como a las lesiones precancerosas de la mucosa oral.

En este segundo capítulo se centra en la leucoplasia oral y el cáncer escamoso de boca lo cual es a nuestro juicio el eje medular de su aportación. Ella se ve complementada con una revisión amplia pero más concisa del resto de neoplasias que aparecen en al área máxilo facial como son los tumores odontogénicos y de glándulas salivares anexas.

La tercera parte del discurso se ocupa de los llamados biomarcadores del carcinoma oral de células escamosas, verdadero caballo de batalla en esta zona del organismo y en donde se han producido espectaculares avances en estos últimos años tanto en el diagnóstico como el pronóstico, gracias a la genética y biología molecular.

Termina su discurso con consideraciones sobre la nueva metodología diagnóstica que abre las puertas al empleo de la saliva, como ocurre con la sangre, para la llamada "biopsia líquida" al poder detectar en ella marcadores génicos a través de los exomas o trazas de material genético (DNA, RNA) vertidos en ella y que puedan facilitar la investigación y diagnóstico de un pre-cáncer o un carcinoma ya establecido o tratado (recidivas ocultas).

Seria utópico y por lo demás fuera de lugar tratar a modo enciclopédico de comentar cuanto se ha dicho. Voy solo hacer unas consideraciones que desde mi perspectiva de patólogo interesado y trabajando en carcinogénesis puedan aportar algún dato de interés que ensalce el discurso del Dr. Bagán.

Las lesiones precancerosas y el carcinoma de células escamosas de la mucosa oral ha sufrido en estos últimos años una apasionante implementación de conocimientos a medida que se conoce mejor los aspectos etiológicos y los mecanismos fisiopatológicos de su iniciación y evolución. Con relación a su etiología recordemos, como ya se ha dicho, que los factores esenciales y bien conocidos en el momento presente son el tabaquismo crónico y el alcohol, ambos causantes de las modificaciones génicas ya aludidas por el nuevo académico, a la cual se une el factor irritativo y la inflamación crónica. (Napier SS y Speight PM Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J. Oral Pathol Med.* 37, 1, 2008).

Otro factor ha emergido en estos últimos años que se añade a esta lista de agentes patógenos y que merece tenerse en consideración. Se trata de la infección por el virus del Papiloma humano (VPH) cuya infección en las áreas orofaríngeas ha aumentado considerablemente como consecuencia de los cambios en las costumbres y usos del comportamiento sexual de la población. Como es bien sabido él es causante de la infección latente y posterior degeneración de la mucosa del cuello de útero en la mujer así como de la mucosa del glande en el varón y región ano genital en ambos. Este subgrupo de carcinoma oral de células escamosas se empieza a comunicar a partir de finales de los año 1990 caracterizándose por ser una neoplasia con evolución clinicopatológica semejante a la del cuello uterino causando lesiones displásicas de bajo y alto grado y la aparición de carcinomas *in situ* y otros infiltrantes siempre del tipo de células escamosas (Braakhuis, BJM *et al.* Genetic patterns in head and neck cancers that contain or lack transcriptionally active human papillomavirus. *J. Natl Cancer Inst.* 96, 998–1006, 2004).

Genéticamente se caracteriza por la infección viral por cepas de HPV tipos 11.16.18.31 .La incidencia podría hoy representar hasta el 30% de todos los cánceres orales y orofaríngeos. Se ha propuesto por ello dividir estos carcinomas escamosos en dos grupos: HPV negativos (la mayor frecuencia) y HPV positivos (emergentes y en progresivo aumento). Estos últimos se podrían caracterizar molecularmente con la detección no solo del virus DNA HPV como también de las oncoproteínas de su mRNA E6 y E7. Como se sabe estas oncoproteínas se unen degradando las oncoproteínas del gen del retinoblastoma (RB) a nivel de la p130 y p107 (RBL1 y RBL2) y causan bloqueo de la fase S del ciclo celular al bloquear el gen P53, impidiendo la apoptosis y facilitando la trans-

formación maligna de la células infectadas. Su impacto epidemiológico reside fundamentalmente en las regiones de la América Latina y el norte de Europa. Desconocemos que existan estudios epidemiológicos efectuados en España, aunque sería importante el plantearlos ya que esta variante de carcinoma cursa con una clínica que en principio tiene menor agresividad a la motivada por otros tipo de agentes cancerígenos. Además, como es sabido, la protección primaria mediante la vacuna anti-HPV (Gardasil 9, Cervarix, Gecolin) utilizada en la mujer para prevenir el cáncer de cuello de útero encuentra una justificación mayor para aplicarla también a los adolescentes varones a modo preventivo (Roden RBS y Stern PL, Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cáncer, *Nature Reviews Cancer* 18, 240, 2018).

La complejidad genética de estos tumores permite distinguir la heterogeneidad de los mismos no solo diferenciando los carcinomas HPV+ y HPV- sino también dentro de estos últimos, aquellos que muestran escasas CNA (variaciones o alteraciones en el número de copias génicas) combinado con un fenotipo P53 salvaje (no mutado) y que clínicamente ofrecen mejor evolución. (Leemans CR, Snijders PJ, Brakenhoff RH, The molecular landscape of head and neck cáncer. *Nature Reviews Cancer*, 2018 advance on line publication).

El empleo de la secuenciación masiva y la selección de determinados genes conductores (driver genes) del tumor permiten ya utilizar diversas plataformas génicas (muchas de ellas comercializadas) como los llamados “Maxdriver”, “Oncotype”, “Oncoprint”, “CancerNav” disponibles entre otros, que visualizan alteraciones en set de genes potencialmente causantes de una determinada neoplasia mediante la detección de CNA, SNP (polimorfismos simples de nucleótido), exomas o proteínas, presentes en un tipo específico de neoplasia y buscar las dianas terapéuticas más adecuadas. Ello se une al atrayente panorama de la inmuno-oncología y de la inmunoterapia, que también ya es una realidad clínica en leucemias infantiles, carcinomas pulmonares y renales así como en los melanomas cutáneos y de mucosas. Todos estos tumores están asociados a una alta carga mutacional lo cual les hacen más resistentes a la quimioterapia convencional pero más sensibles a la inmunoterapia. También este es el caso de los carcinomas de la mucosa oral. Actualmente, varios anticuerpos han sido aprobados como agentes terapéuticos o bien están en últimas fases de desarrollo clínico. Entre otros se encuentran los anticuerpos humanizados dirigidos contra los antígenos de membrana CTLA-4 , PD-1 y PD-

L1, ya están presentes en la práctica clínica oncológica. (Ledford H., Cutting-edge cancer drug hobbled by diagnostic test confusion, *Nature* 556, 161, 2018).

Deseo terminar mi intervención felicitando nuevamente al nuevo Académico de número el Prof. José Vicente Bagán quien se ha hecho acreedor de este honor y al mismo tiempo quiero invitarle a que su incorporación a esta RAMCV sirva para prestar un mayor servicio a las actividades científicas de la misma, aportando su conocido prestigio y conocimientos.