

ACADEMIA DE CIENCIAS ODONTOLÓGICAS DE ESPAÑA

ORIGEN EVOLUTIVO DEL CÁNCER ORAL

Discurso

PARA LA RECEPCIÓN PÚBLICA DEL ACADÉMICO ELECTO

Excmo. Sr. D. Juan Suárez Quintanilla

Y contestación del académico de número

Excmo. Sr. D. Andrés Blanco Carrión

16 de mayo de 2024



MADRID
MMXXIV

ORIGEN EVOLUTIVO DEL CÁNCER ORAL

Discurso pronunciado por el

Excmo. Sr. D. Juan Suárez Quintanilla

En el acto de su toma de posesión como académico

de número el 16 de mayo de 2024

Y contestación del académico de número

Excmo. Sr. D. Andrés Blanco Carrión

DEPÓSITO LEGAL:M-10533-2024

ISBN: 978-84-128595-2-2

IMPRESO EN ESPAÑA

Excmo. Sr. presidente de la Real Academia de Ciencias Odontológicas del
Reino de España.

Excmo. Sras. y Sres. académicos numerarios.

Sras. y Sres. académicos correspondientes.

Sras. y Sres.

En primer lugar, quiero agradecer a la Real Academia la delicadeza de brindarme la oportunidad de poder llegar a ocupar un sillón en esta prestigiosa institución.

Hoy me siento especialmente afortunado, ya que estoy ante la mirada atenta del profesor Bascones, autor de muchas obras que he tenido que estudiar y consultar durante mi formación académica. Ha habido veces en las que las gratas conversaciones que he mantenido con él han alcanzado casi la categoría de sueño en el que veía que el autor de varios de mis libros de texto salía de ellos de forma mágica para revelarme en primera persona los consejos y secretos no solo de nuestra profesión, sino también de la vida, auténticas lecciones magistrales que han sido para mí una valiosa guía.

A la felicidad de este día también se suma la presencia de la persona que ha accedido a presentarme como miembro de esta academia. El profesor Andrés Blanco Carrión representa la esencia de la calidad humana en todas sus vertientes; no solo es mi referente humanístico, sino que, además, es mi mejor confidente, aquel que te entiende solo con la mirada, aquel que se preocupa por tu estado de ánimo, aquel al que le cuento los secretos más recónditos y encriptados de mi cerebro porque nadie ha sabido como él facilitarme el tránsito por una vida universitaria plagada a veces de ruidosas tormentas que he podido superar bajo su pararrayos de honestidad, cariño y ecuanimidad.

A toda esta sensación de bienestar en este acto solemne se le añade la grata satisfacción de compartir mi entrada en la academia con mi gran amigo y maestro de maestros, el profesor Abel García. Nunca podré olvidar las horas compartidas con él en entrañable conversación, su capacidad para transformar mis defectos en virtudes y su disponibilidad al otro lado del teléfono para ayudarme a solucionar cualquier problema clínico y personal.

La fuerza emocional de cualquiera de mis actividades vitales se ha visto impulsada siempre por personas extraordinarias. En mi caso, tengo la inmensa fortuna de que ese soplo de amor incondicional me lo proporciona mi mujer Mila, sin duda, el regalo más hermoso que la vida ha querido concederme; aprovecho este momento para expresarle mi amor, admiración y respeto.

Llevo treinta años trabajando como dentista en el Servicio Público de Salud y, como solemos decir los más veteranos, «he visto de todo». Mis recuerdos del

estrés de los primeros años de mi actividad clínica pronto se convirtieron en modestas publicaciones científicas que intentaron resolver muchos de los enigmas de la Odontología que aún quedan por conocer. Actualmente, cuando recorro el sendero descendente de la montaña de la vida, mi consulta se ha transformado en un lugar en el que disfruto de una plácida conversación con los pacientes o en el que busco la sonrisa de un niño con un dibujo, o bien comparto incertidumbre con algún paciente afligido al que trato de transmitir, aunque solo sea con el simple gesto cómplice de posar mi mano en su hombro, todo mi cariño porque el duro camino de su vida aparece plagado de obstáculos sin merecerlo. De todas las experiencias de mi veteranía, ninguna es tan triste, hiriente y retorcida como el diagnóstico del cáncer oral, una enfermedad que, afortunadamente, observo pocas veces en mi consulta del centro de salud. De todas formas, les aseguro que el recuerdo de todas y cada una de las personas que lo padecen o lo han padecido permanecerá siempre indeleble en mi memoria y en mi corazón.

Desde que comencé mi actividad profesional, pronto pude entender la responsabilidad del diagnóstico precoz de las lesiones malignas de la cavidad oral. La rapidez de actuación y mi implicación personal en el curso de la enfermedad de mis pacientes ha sido la clave que podía suponer la diferencia entre un desenlace fatal o una segunda oportunidad de una vida saludable y feliz. Debemos ser conscientes de que el tiempo que pasa entre que el paciente nota una lesión maligna en su boca y que es tratado en un Servicio de Cirugía Maxilofacial es una auténtica cuenta atrás de un reloj biológico activado por unas células malignas que han dejado de colaborar con los tejidos colindantes y de forma despiadada han decidido multiplicarse de forma egoísta para invadir cualquier parte de su cuerpo. En esta carrera contrarreloj por la supervivencia del paciente debemos disminuir los tiempos de diagnóstico. En mi caso, siempre consigo ver a mis pacientes en la misma semana que lo necesitan. El tiempo de espera entre mi consulta de Atención Primaria y el diagnóstico definitivo en el Servicio de Cirugía Maxilofacial o la Unidad de Medicina Oral se resuelve con una velocidad vertiginosa. Todo ello es posible gracias al magnífico sistema de «vía rápida» implantado en el hospital ya hace muchos años por el doctor Abel García. Es igualmente efectiva una simple llamada de teléfono al profesor Andrés Blanco, en la que siempre obtengo la misma respuesta: «Juan, mándame al paciente de inmediato para aquí». Es una combinación perfecta de rapidez y eficacia que junto al cariño que los tres nos profesamos ha salvado muchas vidas.

Actualmente, el cáncer afecta en el mundo a más de 19 millones de personas cada año y el de la cavidad bucal es el décimo más frecuente del ser humano (Rivera, C. *et al.*, 2015) y aparece cada año en más de 300.000 pacientes de nuestro planeta (Sung, H. *et al.*, 2021). Pero quizá la importancia del estudio del cáncer bucal radica en que, a pesar de los grandes avances y recursos científicos

dedicados al estudio de esta enfermedad, hoy en día la supervivencia no ha mejorado como se desearía (Warnakulasuriya, S., 2009).

Con este panorama desolador, algo estaremos haciendo mal. Sabemos que el cáncer bucal es una enfermedad prevenible en la cual el tabaquismo y el alcohol, considerados factores de riesgo importantes, están presentes en el 90% de los casos (Dissanayaka, W.L. *et al.*, 2012), teniendo ambos un efecto multiplicador como cancerígenos (Koontongkaew, S., 2013). Pero ello, no puede hacernos perder de vista otros factores que contribuyen a la aparición del cáncer de boca, como la radiación ultravioleta en el caso del cáncer del labio.

No soy un experto en el tratamiento de este tipo de dolencia, pero elegí el título de «Origen evolutivo del cáncer oral» porque, como catedrático de Anatomía y apasionado estudioso de la evolución biológica, he intentado entender esta enfermedad como una disevolución, ya que, al igual que la obesidad, la osteoporosis o el síndrome metabólico, es una afección que se produce en organismos biológicos modernos que tienen instrucciones de hace millones de años que se expresan cuando las células de nuestro cuerpo se acostumbran a un estilo de vida diferente para el que no están ni diseñadas ni preparadas.

La transformación inicial del cáncer bucal ocurre por cambios citogenéticos y procesos epigenéticos que modifican la progresión del ciclo celular, los mecanismos de reparación del ADN, la diferenciación celular y la apoptosis, que pueden ser causados por mutaciones aleatorias y por exposición a una variedad de factores biológicos o carcinógenos (Feller, L.L. *et al.*, 2013), lo que origina células inestables en un campo de precancerización que da lugar a cambios neoplásicos malignos (Merlo, L.M. *et al.*, 2006).

La carcinogénesis oral requiere múltiples elementos esenciales: un potencial replicativo ilimitado, autosuficiencia en las señales de crecimiento, falta de sensibilidad a las señales anticrecimiento, la capacidad de evadir la apoptosis, aumento de la angiogénesis, invasión y metástasis (Hanahan, D., *et al.*, 2000). Además, los signos biofísicos y bioquímicos del tumor asociados a la matriz extracelular influyen en las características del cáncer y, por lo tanto, son inductores de la malignidad (Pickup, M.W. *et al.*, 2014).

Me presento ante ustedes para intentar abordar uno de los misterios más crípticos de la naturaleza humana: el inicio evolutivo del cáncer oral, que comparte características con muchas de las transformaciones malignas de otras partes y tejidos de la economía corporal. Para tal propósito tengo que realizar, de forma obligada, un recorrido por los momentos más importantes del inicio de la vida evolutiva filogenética desde hace millones de años porque, como intentaré explicarles, el origen evolutivo de esta enfermedad es anterior al origen de los

seres humanos e incluso anterior al origen de los mamíferos. El comienzo del cáncer se remonta a un periodo de la historia de nuestro planeta en el que las condiciones de vida eran muy extremas y, por supuesto, surgió en un momento en el que aún faltarían muchos millones de años para que apareciéramos nosotros como especie. Es como si en vez de que los seres humanos fuéramos testigos de la aparición de esta enfermedad, el cáncer estuviese ahí, agazapado, esperando por cualquier especie de ser vivo que poblase nuestra Tierra y que cumpliera como única condición vivir un período prolongado de tiempo para poder atacarlo.

El fantástico cuerpo humano que poseemos es un conjunto de procesos físicos, químicos y biológicos o, dicho de otro modo, cualquier tipo de vida sería imposible sin el efecto combinado de la física, la química y la biología. Pero el maldito cáncer es también un proceso vital lleno de secretos biológicos y fisicoquímicos a los que muchas veces se les aplican modificaciones de las primeras fuerzas físicas del universo para mejorar los tratamientos de quimioterapia (Porto, V. *et al.*, 2018), motivo que demuestra que esta enfermedad no se puede entender sin regresar por un momento al inicio de las fuerzas que gobiernan toda la naturaleza, que son las mismas que, actualmente, utilizamos para tratar esta enfermedad.

Todo comenzó hace la friolera de 13.820 millones de años, cuando en un punto del universo se originó una explosión de una intensidad inimaginable. La prueba de lo grandiosa que fue es que desde ese punto se expandió todo el universo y todavía hoy sigue haciéndolo. La gran explosión inicial de este universo (y digo «este» porque puede haber más) ha recibido siempre el simpático nombre de *big bang*, desde que en 1930 el astrofísico inglés Fred Hoyle (Mitton, S., 2001) le pusiera ese calificativo. El *big bang* inicial formó partículas como los quarks, leptones y gluones que, como su característica «subatómica» indica, constituyeron los átomos con protones, neutrones y electrones. Pues esos mismos átomos siguen formando las células sanas y enfermas de nuestro cuerpo y, cuando termine nuestra existencia, seguirán integrando el universo. Cada ser humano está constituido por 7.000 billones de billones de átomos como herencia del primer acontecimiento físico de la gran explosión del universo, incluso anterior a que aparecieran las primeras estrellas.

A medida que el universo se expandía y la fuerza de la gravedad reagrupaba la energía y la materia, los átomos comenzaron a colisionar entre sí formando moléculas. Una de ellas, el hidrógeno, sigue siendo el elemento químico más abundante del universo y es el que constituye el 75% de cualquier estrella que observamos en el cielo de una silenciosa y estimulante noche de verano. El hidrógeno gaseoso es poco abundante en la atmósfera; sin embargo, es curioso

constatar cómo el hidrógeno inhibe el crecimiento de las células cancerosas y, actualmente, se postula como un tratamiento coadyuvante de esta enfermedad (Zhang, X. *et al.*, 2022; Hasegawa, T. *et al.*, 2022). Es como si este gas nos recordara un origen cósmico común de las células sanas y neoplásicas de nuestro cuerpo.

De las partículas que giraban alrededor del sol para formar los planetas, nuestro cuerpo aún conserva y necesita algunas pizcas de hierro, cobalto, aluminio, óxido de calcio y amoníaco, como si la generación de nuestra galaxia y nuestro sistema solar dejara una huella química para que nunca nos olvidemos de nuestro origen estelar. Pero esa misma composición química no solo prevalece en nuestras células sanas, sino que algunos de estos elementos químicos que son utilizados por la médula ósea en condiciones normales aumentan sus concentraciones en células del cáncer oral, lo que nos hace sospechar que la cancerización activa la producción de esos elementos químicos de origen terrestre cuando por alguna causa no se adaptan al nicho biológico moderno donde les toca vivir (Bhattathiri, V.N., 2001).

Podemos afirmar que los mecanismos biológicos que originan el cáncer son filogenéticamente anteriores al ser humano, incluso anteriores a los vertebrados, por lo que debemos seguir su pista desde el inicio de la vida biológica. Aunque el entorno físico y químico era el adecuado, el inicio de la vida fue un proceso tan extraordinariamente improbable que aún hoy sigue siendo la base de muchas culturas religiosas y pensamientos filosóficos. No sabemos exactamente cómo apareció la vida, pero podemos aventurar un comienzo bastante aproximado a lo que ocurrió. Tal y como han demostrado los científicos y premios Nobel Stanley Miller y Harold Urey, la vida pudo originarse en una combinación entre aminoácidos (componentes de las proteínas), gases (como el vapor de agua, dióxido de carbono y nitrógeno) y fenómenos eléctricos causados por la tremenda actividad geológica de un planeta Tierra primitivo. Pero esas proteínas primitivas no tendrían futuro si se encuentran expuestas mucho tiempo a la luz solar o a la actividad violenta de la superficie terrestre. Encontraron un medio único para desarrollarse sin luz y fuera de la superficie. Ese lugar que esconde los secretos de las primeras formas de vida ha sido el fondo del mar. Un hábitat en donde el agua desencadenaba corrientes con una temperatura adecuada formando unas chimeneas naturales que, desde el fondo de las aguas, provocaban una corriente ascendente, fruto de la actividad geológica del interior de la Tierra, actividad que aún ahora nos da algún susto en forma de maremoto.

Las continuas burbujas que emergen del fondo oceánico, siguiendo las leyes físicas, pudieron intercambiar sustancias y convertirse en el primer ser

biológico unicelular del que no tenemos constancia, pero al que ya le hemos dado el nombre de LUCA. En realidad, no es un nombre sin más, son las iniciales de Last Universal Common Ancestor (Cantine, M.D. *et al.*, 2018; Wimmer, J.L.E. *et al.*, 2021; Crapitto, A.J. *et al.*, 2022), la primera célula del mundo biológico. El intercambio de protones entre el interior de LUCA y el medio que le rodeaba inició una actividad eléctrica en forma de microvoltaje, similar al de nuestras actuales células, que inician su movimiento a partir de la electricidad originada por el intercambio de iones de sus membranas.

Las primeras células que se formaron eran procariotas, así llamadas porque no tenían núcleo, simplemente se trataba de un conjunto de moléculas rodeadas por una membrana (Setubal, J.C. *et al.*, 2018; Liu, S. *et al.*, 2024). Pero ocurrió algo extraño, único y apasionante. Un conjunto de estas células, que no tenían ninguna misión en la vida más que persistir por la bonanza de las condiciones físicas, decidió tener un objetivo concreto, multiplicarse y comenzar a realizar réplicas de sí mismas como un mecanismo automático y como si su propia ansia de intentar la descendencia las complaciera más que divagar por las turbulentas aguas profundas hasta su desaparición. Curiosamente, este primer mecanismo de multiplicación sin control es el mismo contra el que en la actualidad tenemos que luchar para combatir la rapidez de división incontrolada del cáncer oral.

Hace unos 3.800 millones de años, las células procariotas, gracias a que estaban rodeadas de una membrana, pudieron abandonar las chimeneas naturales del fondo de las aguas marinas y se distribuyeron por los océanos en busca de nuevos recursos para su supervivencia. Entre otros lugares, buscaron las aguas superficiales donde recibieron la energía de la luz solar. Los fotones de la luz del astro mágico permitieron que estas células tuvieran la capacidad de obtener energía mediante un proceso denominado fotosíntesis. A partir de este momento, surgió la «primera ecuación química perfecta». En los océanos de esa Tierra tan primitiva, había agua (H_2O), dióxido de carbono (CO_2) y energía solar. La combinación de estos tres elementos originó carbohidratos (CH_2O) y moléculas de oxígeno que permitieron la oxigenación de nuestro planeta, condición *sine qua non* para que la existencia de la vida fuera del agua resultase posible.

Algunas células procariotas comenzaron a unirse y a especializarse en determinadas funciones dentro de una misma membrana. Además, en su interior empezaron a desarrollar diferentes roles: unas ordenaban, otras transportaban información y algunas almacenaban energía. Así, se constituyó un tipo de células que, además de estar rodeadas de una membrana, tenían compartimentos para las diferentes funciones. Uno de estos compartimentos dirigía las funciones de toda la célula y se transformó en el núcleo. A partir de este momento, en la evolución aparecieron las células eucariotas como las que forman nuestro

cuerpo. Se trataba de un nuevo tipo celular que presentaba un núcleo rodeado de una membrana y organelas en su citoplasma. Uno de estos nuevos orgánulos celulares, que recibieron el nombre de mitocondrias, pasó a convertirse en la fuente energética de la célula. La aparición del núcleo permitió una gran estabilidad genómica y el origen de las organelas mejoró las funciones celulares y las células obtuvieron una morfología más ordenada, justo al contrario de lo que ocurre en las células del cáncer oral, en las que el genoma se vuelve inestable y su orden estructural se pierde en forma de desdiferenciación y displasia. Estas diferencias entre las células procariotas, eucariotas y cancerígenas, plasmadas magistralmente en las investigaciones de los profesores Roy Frieden y Robert Gatenby (Frieden, B.R. & Gatenby, R.A., 2011), nos hacen pensar que vamos por buen camino si buscamos en la medicina evolutiva el inicio del cáncer oral.

Hace unos 1.200 millones de años, las células eucariotas se diversificaron y se agruparon. Formaron organismos primero simples y luego más complejos, siguiendo la ley de la defensa y el ataque, es decir, unos intentando comerse a otros y otros elaborando mecanismos de defensa para no ser devorados por los depredadores. Animales y vegetales se sofisticaron completando la «segunda fórmula química perfecta» para la vida pluricelular. Los vegetales realizaban la fotosíntesis oxigenando el planeta, mientras que los animales formados por células eucariotas inauguraban un nuevo proceso que, justamente lo contrario, empleaban la energía química del oxígeno para obtener la energía de los carbohidratos y generaban como deshecho dióxido de carbono y agua. Esta sería para siempre la combinación perfecta entre lo que hacen las plantas o «fotosíntesis» y lo que hacemos los animales o «respiración».

Como ven, nuestras células han tenido que sortear numerosas y difíciles tareas de supervivencia para lograr formar organismos biológicos como los que hoy transportan nuestros pensamientos y sentimientos. La vida se hizo compleja, adoptó formas cada vez más sofisticadas pasando de seres unicelulares a pluricelulares, formando tejidos, órganos y sistemas corporales de cooperación, una maquinaria perfecta para mantener la descendencia como la función más importante de la transmisión de la vida hasta la llegada evolutiva de los seres humanos. En cada paso, la evolución dejaba en la memoria genética de las células todos los esfuerzos que la naturaleza había conseguido desde que éramos seres unicelulares hasta la actualidad. Pero los logros biológicos de la supervivencia tuvieron que convivir con la aparición de un fenómeno aparentemente extraño: la multiplicación incontrolada de algunos grupos celulares que intentaban agredir e invadir las células vecinas que plácidamente se dividían de forma ordenada. Y, de esta manera, hace muchos millones de años, comenzó la mayor pesadilla de la humanidad, «el emperador de todos los males», como denomina al cáncer el famoso oncólogo Siddhartha Mukherjee en su magistral ensayo.

Para entender el origen evolutivo del cáncer oral es imprescindible comparar el comportamiento de las células neoplásicas que lo originan con las células adyacentes a ellas que se mantienen sanas. Y solo así podremos llegar a conocer por qué esta enfermedad sigue entre nosotros desde el principio de la vida pluricelular y por qué no nos abandonará nunca. Debemos cambiar el sueño irreal de que algún día el cáncer oral no aparezca en el ser humano, por otro sueño, menos ambicioso, pero más pragmático como es el deseo de que, al igual que otras enfermedades, se convierta en una patología totalmente curable o en una enfermedad crónica que no origine ninguna mortalidad.

La primera diferencia entre las células cancerosas y las células sanas de la boca es su control de crecimiento. Las células normales de la mucosa oral crecen hasta alcanzar un volumen determinado para volver a dividirse y morir, respetando los tejidos vecinos sin invadirlos, dejando paso a células más jóvenes que garantizan el recambio que completa el ciclo de la vida normal (McIntosh, J.R., 2016; Lopes, D. *et al.*, 2020; Contreras, A. & Perea-Resa, C., 2024). Sin embargo, las células cancerosas de la cavidad oral tienen como objetivo crecer y replicarse sin respetar los límites de las células y tejidos vecinos y no se detienen hasta que se han terminado los recursos (Nath, S. *et al.*, 2015; Moreno-Andrés, D. *et al.*, 2023). Esta forma egoísta de multiplicarse recuerda al comportamiento de las primeras células biológicas cuya función era la de crecer e invadir sin control y que tuvieron que limitar el crecimiento incontrolado para adaptarse a convivir con otras células vecinas y comenzar la vida pluricelular donde la solidaridad de recursos entre organismos era más eficaz que el gasto energético individual de cada célula.

Otra característica diferenciadora entre las células cancerosas de la cavidad oral y las células sanas que las rodean estriba en el control de la mortalidad. Las células normales de la mucosa oral están programadas genéticamente para dividirse un número limitado de veces siguiendo lo que precisamente se denomina «límite de Hayflick», en honor del prestigioso investigador Leonard Hayflick (Gill, Z. *et al.*, 2018; Chan, M. *et al.*, 2022). El profesor Hayflick nació en 1928 en Filadelfia (Watts, G., 2011) y dedicó más de cincuenta años a la investigación sobre envejecimiento celular, todo un éxito que parece haber puesto en práctica con él mismo, puesto que ya ha cumplido noventa y cinco años. Hace doce años, cuando tenía ochenta y tres años, una periodista le preguntó por su secreto de conservarse tan bien y su capacidad de seguir trabajando en el laboratorio, a lo que contestó con rotundidad: «La genética está de mi lado porque mañana tendré que acudir a una fiesta que organiza mi madre, que cumple ciento cinco años». Este límite de Hayflick del número de divisiones limitado de las células normales de la mucosa oral es originado por un proceso denominado acortamiento de los telómeros (Okamoto, K. *et al.*, 2019; Verma, A.K. *et al.*, 2022), que consiste en la disminución de la longitud de los extremos de los brazos de

los cromosomas en cada división celular hasta un punto en que no es viable la capacidad replicativa de la célula. Este proceso ha sido descrito por las investigadoras Elizabeth H. Blackburn (Blackburn, E.H. *et al.*, 2006; Nicholls, M., 2015) y Carol W. Greider (Greider, C.W. *et al.*, 2004; Nuzzo, R., 2005), por el que recibieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en el año 2009.

Los telómeros que protegen los extremos de los brazos de los cromosomas están diseñados para mantener intacta la información genética de nuestras células germinales (los óvulos y los espermatozoides) hasta que cumplan la función de generar una célula viable para la descendencia o cigoto, momento a partir del cual comienza un acortamiento de los extremos cromosómicos en todas las células de nuestro cuerpo como una cuenta atrás del tiempo de vida que nos queda por disfrutar en nuestro planeta.

Las células normales de la mucosa oral siguen estrictamente el límite de Hayflick por el acortamiento de los telómeros, es decir, se dividen un número de veces limitado hasta cumplir su función vital. Sin embargo, las células cancerosas de la mucosa oral no siguen el patrón del límite de Hayflick y pueden replicarse indefinidamente porque producen una enzima denominada telomerasa que mantiene la longitud de los extremos de los cromosomas (Kang, M.K. & Park, N.H., 2001; Aida, J. *et al.*, 2020). Es evidente que esta capacidad de intentar la inmortalidad de las células cancerosas de la mucosa oral es inducida muchas veces por los carcinógenos como el tabaco o el alcohol, pero lo misterioso de este proceso radica en preguntarnos qué fenómeno biológico puede activar este cambio en las células normales para que se conviertan en invasoras inmortales de nuestro propio organismo.

La explicación de esta modificación se encuentra en la memoria genética evolutiva de nuestras células, el denominado atavismo (Thomas, F. *et al.*, 2017; Bussey, K.J. & Davies, P.C.W., 2021), un proceso en el que células sometidas a condiciones incómodas con las células vecinas debido a carcinógenos que despiertan la información más antigua de su lenguaje genético para volver a adoptar el mecanismo de sus antecesoras evolutivas en el período de la vida unicelular, que al principio de la vida en nuestro planeta no tenían más que preocuparse de dividirse y obtener recursos para sobrevivir sin necesidad de estar condicionadas por sus células vecinas de la vida pluricelular.

Además de las diferencias del control del crecimiento y de los límites de la mortalidad entre las células normales y cancerosas de la mucosa oral, existe una condición histológica que diferencia claramente los dos tipos celulares y que coincide con una característica entre la vida unicelular y la pluricelular. Se trata de los mecanismos de unión entre células adyacentes.

Las células normales de la mucosa oral, en el momento que contactan con las células vecinas y alcanzan su tamaño adecuado, dejan de multiplicarse y quedan unidas a ellas por diferentes mecanismos denominados gap, uniones adherentes y desmosomas (Sánchez-Quevedo, M.C. *et al.*, 2007; Donetti, E. *et al.*, 2014). De esta forma, las estructuras pluricelulares de la mucosa oral como los epitelios originan una barrera que, por un lado, mantiene las células unidas entre sí y, por el otro, permiten el intercambio de sustancias entre tejidos contiguos. Sin embargo, el contacto de las células cancerígenas entre sí o con células normales de la mucosa oral no mantienen las uniones intercelulares normales para establecer un tejido estable, sino que las uniones entre las células no estabilizan la forma de los tejidos y continúan dividiéndose de forma incontrolada como si su intención fuera metafóricamente la de «amontonarse e invadir» (Oliveira Crema, V, *et al.*, 2005; Celentano, A. & Cirillo, N., 2017; Zhou, G. *et al.*, 2017; Dos Santos, V.M. *et al.*, 2022). Esta falta de control de la limitación de crecimiento de las uniones intercelulares para formar estructuras histológicas estables hace que las células cancerosas puedan invadir y desplazarse a través de cualquier tejido del organismo de la misma forma en la que actuaban los primeros organismos unicelulares que se han formado en la evolución, ya que solo intentaban replicarse e invadir todo el medio favorable de su alrededor para su supervivencia, pero no tenían el más mínimo interés biológico en cooperar con las células vecinas para mantener los tejidos.

La última característica diferencial entre las células normales y las células cancerígenas de la mucosa oral la tenemos que buscar en su forma de obtener energía. Desde los orígenes de la vida celular han existido dos formas diferentes de obtener la energía necesaria para mantener las funciones celulares vitales.

La más primitiva comenzó hace unos 3.800 millones de años, 750 millones de años después de que se formaran moléculas simples en nuestro planeta. Algunas de estas moléculas, que hoy conocemos como ácidos ribonucleicos o ARN, se involucraron en una membrana fosfolipídica permitiendo uno de los milagros más sofisticados de la vida: la autorreplicación. Al principio, las células eran procariotas, es decir, su material genético no estaba delimitado por una membrana en un núcleo celular, pero unos 1.500 millones de años después empezaron a aparecer células eucariotas cuya característica fundamental era la de tener núcleo celular rodeado de una membrana y pequeñas organelas compartimentadas en su citoplasma. Una de estas organelas, las mitocondrias, se convertiría en la fuente energética de la célula originando moléculas de trifosfato de adenosina o ATP (Bonora, M. *et al.*, 2012). Pero estas células vivían en un planeta Tierra desprovisto de oxígeno, por lo que solo podían obtener energía por un proceso denominado glucólisis o respiración anaeróbica (Akram, M., 2013; Koh, J.H. *et al.*, 2022) que consiste en que cada molécula de glucosa, que es la principal fuente de energía de la célula, se descompone solo en dos moléculas de

trifosfato de adenosina y ácido láctico, es decir, para originar energía en forma de ATP, los organismos en ausencia de oxígeno consumen muchísima glucosa y producen mucho ácido láctico.

El segundo mecanismo evolutivo más moderno de obtener energía celular ocurrió en el momento en que nuestro planeta se oxigenó gracias a la fotosíntesis del mundo vegetal y las células pudieron obtener energía de una forma más eficiente. Apareció un sistema de cooperación celular que pudo dar lugar a la vida pluricelular (Bonforti, A. & Solé, R., 2022). Las células ya no competían con células vecinas para beneficiarse a sí mismas, sino que tenían que cooperar con ellas para hacer posible el milagro de los organismos complejos que nos permitieron llegar como seres humanos hasta la actualidad. Aunque en su memoria genética evolutiva las células tenían grabado el sistema de obtener energía sin oxígeno, adaptaron una forma diferente de respiración denominada aeróbica, esto es, con la presencia de oxígeno.

Hace 3.000 millones de años, la proliferación de bacterias fotosintéticas acumuló suficiente oxígeno en la atmósfera y las mitocondrias celulares pudieron adaptar un nuevo mecanismo de obtener energía denominada «fosforilación oxidativa» (Nath, S. & Villadsen, J., 2015; Nolfi-Donagan, D. *et al.*, 2020). En esta forma de obtener energía se quema glucosa con oxígeno para producir dieciocho veces más energía en forma de trifosfato de adenosina o ATP que el sistema de la antigua glucólisis, es decir, en presencia de oxígeno en los tejidos con menos recursos en forma de glucosa se origina mucha más energía en forma de ATP. La memoria genética de estas dos maneras de obtener energía —la adaptación de la primitiva glucólisis o respiración sin oxígeno y la nueva fosforilación oxidativa o respiración con oxígeno— conviven en nuestro cuerpo de forma fisiológica. Si paseamos plácidamente por la arena de la playa sin forzar el consumo de oxígeno de nuestros tejidos corporales, podremos recorrer una gran distancia sin fatiga muscular; sin embargo, si forzamos nuestro cuerpo y lo sometemos a gran esfuerzo físico, la falta de oxígeno en nuestros órganos enseguida nos recuerda el antiguo mecanismo que existía en los animales que vivían en la antigua Tierra sin oxigenar y nos obliga a detenernos por las molestias musculares y el agotamiento de nuestros pulmones.

Lo más misterioso de estas dos formas de obtener energía es que las células normales de la mucosa oral, cuando se malignizan, consiguen su energía de una manera modificada del mecanismo que utilizaban las primeras células de aquel planeta que aún no estaba oxigenado, es decir, para la obtención de su energía consumen muchísimos más recursos del cuerpo en forma de glucosa que las células sanas, lo que explica la rápida pérdida de peso en estadios avanzados de la enfermedad (Kabasawa, Y. *et al.*, 2020; Trevisani, L.F.M. *et al.*, 2022). Es como

si las células volvieran a un mecanismo muy primitivo de obtención de energía, similar al que existía en la vida unicelular.

Este cambio desde la forma muy eficiente de adquirir energía de las células sanas de nuestra mucosa oral por el moderno sistema evolutivo de la fosforilación oxidativa hacia una modificación de un mecanismo más primitivo de obtener energía recibe el nombre de efecto Warburg (Alberghina, L., 2023; Jaworska, M. *et al.*, 2023; Wang, Y. & Patti., G.J. 2023), una modalidad parecida a la que utilizaban las células de la vida unicelular antes de pasar a la vida pluricelular, pero esta vez en un planeta oxigenado.

El nombre de efecto Warburg se debe a su descubridor, el alemán Otto Heinrich Warburg (Brand, R.A., 2010; Weisz, G.M., 2015), que obtuvo en 1931 el Premio Nobel de Fisiología y Medicina. Este científico observó que las células de las zonas de nuestro cuerpo que no desarrollan cáncer, como los glóbulos rojos, la córnea y el cristalino, no utilizan oxígeno y no tienen mitocondrias. Lo curioso de este investigador es que le permitieron desarrollar sus avances científicos en la Alemania nazi a pesar de ser descendiente de judíos, posiblemente porque el miedo de la mente hipocondríaca de Hitler al cáncer era mayor que su paranoia antisemita. En 1923, Warburg comprobó que las células tumorales de rata no usaban más oxígeno que las células normales, a pesar de su actividad frenética por multiplicarse e invadir. Así, pudo demostrar que las células tumorales utilizaban diez veces más cantidad de glucosa y producían setenta veces más rápido el ácido láctico que las células normales.

Este mecanismo o efecto Warburg nos explica en la cavidad oral una curiosidad clínica básica para cualquier profesional de la Odontología. El aumento de la velocidad de división celular es un mecanismo muy ventajoso en las heridas y muy dañino en el cáncer. Cuando existe una herida bucal en forma clínica de un afta dolorosa, las vías de proliferación celular se activan durante un breve período de tiempo hasta que la lesión termina su curación completa. Pero si los protooncogenes (genes que ayudan a las células a crecer y dividirse) están demasiado activados o si los genes supresores de tumores (genes que activan la destrucción o la activación de sistemas de reparación de la célula tumoral) están reprimidos, entonces las células mantienen las vías de señalización proliferativa porque han adoptado el sistema de la glucólisis aeróbica guardado en la memoria evolutiva de la vida unicelular, se hacen egoístas y solo pretenden sobrevivir e invadir. En nuestra consulta diaria podremos conocer el destino que han decidido las células normales de la mucosa oral, si han emprendido un camino de curación de heridas que en unos días devolverá el tejido a la curación completa o bien si han elegido un camino de sobreactivación de los oncogenes hacia una pesadilla que originará un carcinoma de células escamosas. Este destino de las

células solo lo podremos valorar clínicamente con el famoso principio clínico de que «una lesión de la mucosa oral que no cura en quince días siempre debe biopsiarse», porque posiblemente haya adoptado el efecto Warburg de forma permanente.

Quisiera terminar tratando de aproximarme al período evolutivo en el que apareció el cáncer oral. Para ello, debo precisar el momento en que la memoria genética lo inició y la primera especie animal que posiblemente lo padeció.

En el año 2010 se publicó en la prestigiosa revista *Nature* una investigación dirigida por la doctora Mansi Srivastava de la universidad de Berkeley que integraba un equipo multidisciplinar de grupos de Canadá, Francia y Australia (Srivastava, M. *et al.*, 2010). Describieron el genoma de uno de los animales más primitivos de la vida pluricelular; se trata de una esponja con el raro nombre de *Amphimedon queenslandica*. Este primitivo animal que surgió hace más de 600 millones de años es el más antiguo conocido que introdujo mecanismos para coordinar la división, el crecimiento, la especialización, la adhesión y la muerte celular. Las características de este tipo de esponja no solo explicarían el inicio de los mecanismos genéticos que originan el cáncer bucal, sino que determinarían el surgimiento de los complejos sistemas biológicos que están detrás de las enfermedades autoinmunes de la cavidad oral.

Sin embargo, y a pesar de que el cuerpo multicelular de las esponjas similares a *Amphimedon queenslandica* ya tenían grabado el mecanismo biológico del cáncer, la evolución solo tuvo que esperar a la llegada de los primeros animales con un aparato digestivo establecido que viviera lo suficiente para desarrollar las enfermedades tumorales y autoinmunes de la cavidad oral. Esta espera filogenética se hizo de rogar unos 100 millones de años, cuando en el período Cámbrico aparecieron los cordados.

Es muy difícil identificar tumores malignos no inducidos de la cavidad oral en especies que tienen una vida media muy corta. Los cordados más antiguos son peces y difícilmente podemos encontrar una especie que viva más de siete años. No obstante, en los estudios recientes del año 2023 del grupo de tecnología biológica química y farmacéutica de la Universidad de Palermo, la doctora Mariangela Librizzi y su equipo de investigación (Librizzi, M. *et al.*, 2023) pudieron analizar la actividad tumoral de forma indirecta, ya que cualquier desarrollo incontrolado de células malignas de la cavidad oral activa inmediatamente los mecanismos de defensa naturales para intentar destruirlas evitando que invadan el resto de la economía corporal. Eso es precisamente lo que de forma recurrente realizó esta brillante doctora y su equipo de investigación. Como no podía encontrar tumores malignos establecidos, analizó los péptidos anticancerígenos formados por cadenas cortas de aminoácidos que mostraban citotoxicidad

selectiva contra células cancerígenas, pero no contra células sanas de la cavidad oral de diferentes especies de cordados. Su actividad antitumoral se lleva a cabo a través de la interferencia con la homeostasis intracelular, como la integridad del plasmalema, el control del ciclo celular, las actividades enzimáticas y las funciones mitocondriales, actuando en última instancia como agentes inhibidores de la angiogénesis, la metástasis, la diferenciación, la necrosis y la apoptosis celular. Entre los animales cordados en los que pudieron identificar estos péptidos anticancerígenos se encuentra el pez raya ocelado, una especie que surca las aguas del noroeste del océano Pacífico. Si este pez presenta un sistema sofisticado de defensa anticancerígena, sin duda, es porque es una especie que ha desarrollado cáncer oral.

Es lógico suponer que, en toda la descendencia evolutiva desde los antiguos peces hasta nuestra especie, la capacidad de malignización de la mucosa oral sea una constante. Sin embargo, existe un animal que contradice toda lógica y de la que debemos escuchar con precaución y cautela sus evidencias biológicas. Se trata de la rata topo desnuda (Bredberg, A. & Schmitz, B., 2019), un roedor subterráneo que habita en las zonas de Etiopía, Kenia y Somalia, curiosamente el lugar donde comenzó la especie humana. Estos animales son auténticos fósiles vivientes, ya que su historia evolutiva data de hace entre 30 y 50 millones de años (Patterson, B.D. & Upham, N.S., 2014), pero lo más característico de estos pequeños mamíferos es que no desarrollan ningún tipo de tumor y, por supuesto, no tienen la capacidad de producir cáncer oral. Esta rareza biológica nos hace plantearnos la última pregunta: ¿Qué característica diferencia las células orales de este roedor de las células de la mucosa bucal de otros mamíferos?

Actualmente, sabemos que las células de la rata topo desnuda presentan muchos más genes supresores de tumores adicionales y expresan mucho más las proteínas p-53 y p-27 que en humanos, ambas circunstancias relacionadas con la actividad de división incontrolada del cáncer (Hadi, F. *et al.*, 2021). No sabemos si esta evidencia será definitiva o si se trata de una más de las herramientas que la investigación básica proporciona a los clínicos para llegar a transformar el cáncer en una enfermedad crónica que no origine mortalidad. Mientras tanto, yo seguiré, desde mi modesta consulta de Odontología en un centro de salud, vigilando cualquier signo de enfermedad maligna.

A partir de ahora, cuando veamos una lesión cancerígena de la cavidad oral, además de nuestra rapidez en el diagnóstico y tratamiento, debemos pensar que se trata de un conjunto de células que recurren al recuerdo molecular de cuando éramos como primitivas esponjas, que las células malignas se multiplican sin control porque quieren regresar a la vida de los océanos, quizás como una toma de conciencia ante nuestros pecados medioambientales que la vida en tierra firme ha traído

en forma de carcinógenos, como las radiaciones solares, el tabaco, el alcohol o los contaminantes. Como penitencia, nos obliga a luchar con las armas que los científicos nos proporcionan y que los clínicos aplicamos, sin darnos cuenta de que, como cualquier persona de este planeta que quiere regresar a casa de sus padres por Navidad, también las células incómodas intentan diferenciarse de las demás y cobijarse en una vida segura y tranquila, el hogar de sus ancestros más antiguos, el momento en que las condiciones perfectas de este planeta dejaron que la vida siguiera hasta nosotros. Parece mentira que nuestras células nos enseñen a tratar de descubrir en sus antepasados evolutivos el origen del cáncer, confirmando así una verdad incontestable y es que «debemos buscar en las enseñanzas de nuestros padres las alas para volar hacia nuestros sueños».

He dicho.

BIBLIOGRAFÍA

- Aida J, Yokoyama A, Hara S, Ishizaki T, Fujiwara M, Arai T, Ishiwata T, Takubo K. Telomere shortening in the oral epithelium in relation to alcohol intake, alcohol dehydrogenase (ADH-1B), and acetaldehyde dehydrogenase (ALDH-2) genotypes and clinicopathologic features. *J Oral Pathol Med.* 2020 Jan;49(1):82-90.
- Akram M. Mini review on glycolysis and cancer. *J Cancer Educ.* 2013 Sep;28(3):454-7.
- Alberghina L. The Warburg Effect Explained: Integration of Enhanced Glycolysis with Heterogeneous Mitochondria to Promote Cancer Cell Proliferation. *Int J Mol Sci.* 2023 Oct 31;24(21):15787. doi: 10.3390/ijms242115787. PMID: 37958775; PMCID: PMC10648413.
- Bhattathiri VN. Relation of erythrocyte and iron indices to oral cancer growth. *Radiother Oncol.* 2001 May;59(2):221-6.
- Blackburn EH, Greider CW, Szostak JW. Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging. *Nat Med.* 2006 Oct;12(10):1133-8.
- Bonforti A, Solé R. Unicellular multicellular evolutionary branching driven by resource limitations. *J R Soc Interface.* 2022 Jun;19(191):20220018. doi: 10.1098/rsif.2022.0018. Epub 2022 Jun 1. PMID: 35642429; PMCID: PMC9156906.
- Bonora M, Patergnani S, Rimessi A, De Marchi E, Suski JM, Bononi A, Giorgi C, Marchi S, Missiroli S, Poletti F, Wieckowski MR, Pinton P. ATP synthesis and storage. *Purinergic Signal.* 2012 Sep;8(3):343-57.
- Brand RA. Biographical sketch: Otto Heinrich Warburg, PhD, MD. *Clin Orthop Relat Res.* 2010 Nov;468(11):2831-2.
- Bredberg A, Schmitz B. Human cancer, the naked mole rat and faunal turnovers. *Cancer Med.* 2019 Apr;8(4):1652-1654.
- Bussey KJ, Davies PCW. Reverting to single cell biology: The predictions of the atavism theory of cancer. *Prog Biophys Mol Biol.* 2021 Oct;165:49-55.
- Cantine MD, Fournier GP. Environmental Adaptation from the Origin of Life to the Last Universal Common Ancestor. *Orig Life Evol Biosph.* 2018 Mar;48(1):35-54.
- Celentano A, Cirillo N. Desmosomes in disease: a guide for clinicians. *Oral Dis.* 2017 Mar;23(2):157-167.
- Chan M, Yuan H, Soifer I, Maile TM, Wang RY, Ireland A, O'Brien JJ, Goudeau J, Chan LJG, Vijay T, Freund A, Kenyon C, Bennett BD, McAllister FE, Kelley DR, Roy M, Cohen RL, Levinson AD, Botstein D, Hendrickson DG. Novel insights from a multiomics dissection of the Hayflick limit. *Elife.* 2022 Feb 4;11:e70283. doi: 10.7554/eLife.70283. PMID: 35119359; PMCID: PMC8933007.
- Contreras A, Perea-Resca C. Transcriptional repression across mitosis: mechanisms and functions. *Biochem Soc Trans.* 2024 Feb 28;52(1):455-464.
- Crapitto AJ, Campbell A, Harris AJ, Goldman AD. A consensus view of the proteome of the last universal common ancestor. *Ecol Evol.* 2022 Jun 3;12(6):e8930. doi: 10.1002/ece3.8930. PMID: 35784055; PMCID: PMC9165204.
- Dissanayaka WL, Pitiyage G, Kumarasiri PV, Liyanage RL, Dias KD, Tilakaratne WM. Clinical and histopathologic parameters in survival of oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012 Apr;113(4):518-25.

- Donetti E, Gualerzi A, Sardella A, Lodi G, Carrassi A, Sforza C. Alendronate impairs epithelial adhesion, differentiation and proliferation in human oral mucosa. *Oral Dis.* 2014 Jul;20(5):466-72.
- Dos Santos VM, Dos Santos LAM, Sugai TAM. Desmosomes in squamous cell carcinomas. *Ups J Med Sci.* 2022 Jan 25;127. doi: 10.48101/ujms.v127.8250. PMID: 35140873; PMCID: PMC8788649.
- Feller LL, Khammissa RR, Kramer BB, Lemmer JJ. Oral squamous cell carcinoma in relation to field precancerisation: pathobiology. *Cancer Cell Int.* 2013; 13:31.
- Frieden BR, Gatenby RA. Information dynamics in living systems: prokaryotes, eukaryotes, and cancer. *PLoS One.* 2011;6(7):e22085. doi: 10.1371/journal.pone.0022085. Epub 2011 Jul 19. PMID: 21818295; PMCID: PMC3139603.
- Gill Z, Nieuwoudt M, Ndifon W. The Hayflick Limit and Age. Related Adaptive Immune Deficiency. *Gerontology.* 2018;64(2):135-139.
- Greider CW, Blackburn EH. Tracking telomerase. *Cell.* 2004 Jan 23;116(2 Suppl):S83• 6.
- Hadi F, Smith ESJ, Khaled WT. Naked Mole. Rats: Resistant to Developing Cancer or Good at Avoiding It? *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1319: 341-352.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000; 100:57–70.
- Hasegawa T, Ito M, Hasegawa S, Teranishi M, Takeda K, Negishi S, Nishiwaki H, Takeda JI, LeBaron TW, Ohno K. Molecular Hydrogen Enhances Proliferation of Cancer Cells That Exhibit Potent Mitochondrial Unfolded Protein Response. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 7;23(5):2888. doi: 10.3390/ijms23052888. PMID: 35270030; PMCID: PMC8910898.
- Jaworska M, Szczudło J, Pietrzyk A, Shah J, Trojan SE, Ostrowska B, Kocemba, Pilarczyk KA. The Warburg effect: a score for many instruments in the concert of cancer and cancer niche cells. *Pharmacol Rep.* 2023 Aug;75(4):876-890.
- Kabasawa Y, Harada H, Minakuchi S. What Factors Affect Changes in Body Composition and Swallowing Function in Patients Hospitalized for Oral Cancer Surgery? *Clin Interv Aging.* 2020 Jan 6;15:1-7.
- Kang MK, Park NH. Conversion of normal to malignant phenotype: telomere shortening, telomerase activation, and genomic instability during immortalization of human oral keratinocytes. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2001;12(1):38-54.
- Koh JH, Pataky MW, Dasari S, Klaus KA, Vuckovic I, Rueggsegger GN, Kumar AP, Robinson MM, Nair KS. Enhancement of anaerobic glycolysis a role of PGC-1 α in resistance exercise. *Nat Commun.* 2022 Apr 28;13(1):2324. doi: 10.1038/s41467-022-30056-6. PMID: 35484130; PMCID: PMC9050893.
- Koontongkaew S. La contribución del microambiente tumoral al desarrollo, crecimiento, invasión y metástasis de los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello. *J Cáncer.* 2013; 4 :66–83.
- Librizzi M, Martino C, Mauro M, Abruscato G, Arizza V, Vazzana M, Luparello C. Natural Anticancer Peptides from Marine Animal Species: Evidence from In Vitro Cell Model Systems. *Cancers (Basel).* 2023 Dec 20;16(1):36. doi: 10.3390/cancers16010036. PMID: 38201464; PMCID: PMC10777987.
- Liu S, Liu H, Wang X, Shi L. The immune system of prokaryotes: potential applications

- and implications for gene editing. *Biotechnol J.* 2024 Feb;19(2):e2300352. doi: 10.1002/biot.202300352. PMID: 38403433.
- Lopes D, Maiato H. The Tubulin Code in Mitosis and Cancer. *Cells.* 2020 Oct 26;9(11):2356. doi: 10.3390/cells9112356. PMID: 33114575; PMCID: PMC7692294.
 - McIntosh JR. Mitosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016 Sep 1;8(9):a023218. doi: 10.1101/cshperspect.a023218. PMID: 27587616; PMCID: PMC5008068.
 - Merlo LM, Pepper JW, Reid BJ, Maley CC. Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nat Rev Cancer.* 2006; 6:924–935.
 - Mitton S. Fred Hoyle’s biggest bang. *Lancet.* 2001 Sep 8;358(9284):780. doi: 10.1016/S01406736(01)06010. X. PMID: 11564481.
 - Moreno• Andrés D, Holl K, Antonin W. The second half of mitosis and its implications in cancer biology. *Semin Cancer Biol.* 2023 Jan;88:1• 17. doi: 10.1016/j.semcancer.2022.11.013. Epub 2022 Nov 24. PMID: 36436712.
 - Nath S, Ghatak D, Das P, Roychoudhury S. Transcriptional control of mitosis: deregulation and cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015 May 5;6:60. doi: 10.3389/fendo.2015.00060. PMID: 25999914; PMCID: PMC4419714.
 - Nath S, Villadsen J. Oxidative phosphorylation revisited. *Biotechnol Bioeng.* 2015 Mar;112(3):429-37.
 - Nicholls M. Nobel Prize laureate Elizabeth H. Blackburn’s: A Journey to Stockholm at ESC Congress London. *Eur Heart J.* 2015 Dec 1;36(45):3128• 9. doi: 10.1093/eurheartj/ehv506. PMID: 26628569.
 - Nolfi Donegan D, Braganza A, Shiva S. Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. *Redox Biol.* 2020 Oct;37:101674. doi: 10.1016/j.redox.2020.101674. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32811789; PMCID: PMC7767752.
 - Nuzzo R. Biography of Carol W. Greider. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Jun 7;102(23):8077-9.
 - Okamoto K, Seimiya H. Revisiting Telomere Shortening in Cancer. *Cells.* 2019 Jan 31;8(2):107. doi: 10.3390/cells8020107. PMID: 30709063; PMCID: PMC6406355.
 - Oliveira Crema V, Antunes Teixeira Vde P, Reis Md, Marinho Ede O, Dos Santos VM. Morphometric study of desmosomes from oral squamous cell carcinoma. *Ultrastruct Pathol.* 2005 Sep. Oct;29(5):349-55.
 - Patterson BD, Upham NS. A newly recognized family from the Horn of Africa, the Heterocephalidae (Rodentia: Ctenohystrica). *Zool J Linnean Soc.* 2014;172: 942-963.
 - Pickup MW, Mouw JK, Weaver VM. The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer. *EMBO Rep.* 2014; 15:1243–1253.
 - Porto V, Borrajo E, Buceta D, Carneiro C, Huseyinova S, Domínguez B, Borgman KJE, Lakadamyali M, García MF, Neissa J, García T, Barone G, Blanco MC, Busto N, García B, Leal JM, Blanco J, Rivas J, López, Quintela MA, Domínguez F. Grupos cuánticos atómicos de plata de tres átomos para la terapia del cáncer: dirigida a la compactación de la cromatina para aumentar el índice terapéutico de la quimioterapia. *Adv. Mater.* 2018 de julio de 3: e1801317. doi: 10.1002/adma.201801317. Epub antes de imprimir. PMID: 29974518.
 - Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Sep 1;8(9):11884-94.

- Sánchez Quevedo MC, Alaminos M, Capitan LM, Moreu G, Garzon I, Crespo PV, Campos A. Histological and histochemical evaluation of human oral mucosa constructs developed by tissue engineering. *Histol Histopathol.* 2007 Jun;22(6):631-40.
- Setubal JC, Almeida NF, Wattam AR. Comparative Genomics for Prokaryotes. *Methods Mol Biol.* 2018;1704:55-78.
- Srivastava M, Simakov O, Chapman J, Fahey B, Gauthier ME, Mitros T, Richards GS, Conaco C, Dacre M, Hellsten U, Larroux C, Putnam NH, Stanke M, Adamska M, Darling A, Degnan SM, Oakley TH, Plachetzki DC, Zhai Y, Adamski M, Calcino A, Cummins SF, Goodstein DM, Harris C, Jackson DJ, Leys SP, Shu S, Woodcroft BJ, Vervoort M, Kosik KS, Manning G, Degnan BM, Rokhsar DS. The Amphimedon queenslandica genome and the evolution of animal complexity. *Nature.* 2010 Aug 5;466(7307):720-6.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249.
- Thomas F, Ujvari B, Renaud F, Vincent M. Cancer adaptations: Atavism, de novo selection, or something in between? *Bioessays.* 2017 Aug;39(8). doi: 10.1002/bies.201700039. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28691339.
- Trevisani LFM, Kulcsar IF, Leite AKN, Kulcsar MAV, Lima GAS, Dedivitis RA, Kowalski LP, Matos LL. Nutritional and immunological parameters as prognostic factors in patients with advanced oral cancer. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2022 Nov. Dec;88 Suppl 4 (Suppl 4):S89-S97.
- Verma AK, Singh P, Al, Saeed FA, Ahmed AE, Kumar S, Kumar A, Dev K, Dohare R. Unravelling the role of telomere shortening with ageing and their potential association with diabetes, cancer, and related lifestyle factors. *Tissue Cell.* 2022 Dec;79:101925. doi: 10.1016/j.tice.2022.101925. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36137363.
- Wang Y, Patti GJ. The Warburg effect: a signature of mitochondrial overload. *Trends Cell Biol.* 2023 Dec;33(12):1014, 1020. doi: 10.1016/j.tcb.2023.03.013. Epub 2023 Apr 26. PMID: 37117116; PMCID: PMC10600323.
- Warnakulasuriya S. Epidemiología global del cáncer oral y orofaríngeo. *Oncol oral.* 2009; 45: 309–316.
- Watts G. Leonard Hayflick and the limits of ageing. *Lancet.* 2011 Jun 18;377(9783):2075. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60908-2. PMID: 21684371.
- Weisz GM. Dr. Otto heinrich warburg survivor of ethical storms. *Rambam Maimonides Med J.* 2015 Jan 29;6(1):e0008. doi: 10.5041/RMMJ.10183. PMID: 25717390; PMCID: PMC4327324.
- Wimmer JLE, Xavier JC, Vieira ADN, Pereira DPH, Leidner J, Sousa FL, Kleinermanns K, Preiner M, Martin WF. Energy at Origins: Favorable Thermodynamics of Biosynthetic Reactions in the Last Universal Common Ancestor (LUCA). *Front Microbiol.* 2021 Dec 13;12:793664. doi: 10.3389/fmicb.2021.793664. PMID: 34966373; PMCID: PMC8710812.
- Zhang X, Tao G, Zhao Y, Xing S, Jiang J, Liu B, Qin S. Molecular Hydrogen Inhibits Colorectal Cancer Growth via the AKT/SCD1 Signaling Pathway. *Biomed Res Int.* 2022 Apr. 26;2022:8024452. doi: 10.1155/2022/8024452. PMID: 35528164; PMCID: PMC9071919.
- Zhou G, Yang L, Gray A, Srivastava AK, Li C, Zhang G, Cui T. The role of desmosomes in carcinogenesis. *Onco Targets Ther.* 2017 Aug 14;10:4059-4063.

**DISCURSO DE CONTESTACIÓN
DEL PROF. ANDRÉS BLANCO CARRIÓN**

Me cabe el honor y la satisfacción, al tomar la palabra en nombre de la Academia de Ciencias Odontológicas de España, de presentar al Prof. Juan Suárez Quintanilla de la Universidad de Santiago de Compostela. Quiero compartir este honor con todos ustedes, ya que entrar a formar parte de esta Academia es algo importante en la vida académica de un docente e investigador.

El término Academia incluye un establecimiento docente de carácter científico e intelectual, fundamentalmente universitario. Así se ha caracterizado a lo largo de la historia desde su origen griego y nos hemos encontrado múltiples referencias, incluso el poema goliardesco *Gaudeamus Igitur* que se ha convertido en himno universitario incluye un explícito “*vivat academia*”.

Con estos términos científico, intelectual y universitario ha venido desarrollando su actividad la Academia de Ciencias Odontológicas de España desde su fundación en el año 2013 con asuntos que se relacionan con la salud bucal y con la educación profesional y sanitaria en dicho ámbito.

Uno de los fines de la Academia es la selección y nombramiento de nuevos académicos que deberán poseer un prestigio científico y profesional relevante por sus cargos, publicaciones o trabajos originales relativos a su carrera; además, deberán gozar de una reconocida integridad profesional. Por eso se pensó en el Prof. Dr. Juan Antonio Suárez Quintanilla como nuevo académico de número que cumple todos los requisitos que exige la Academia de Ciencias Odontológicas: es español, licenciado en Medicina y Cirugía, especialista en Estomatología, doctor en Medicina, se ha distinguido notablemente en las materias que profesa y ha sido designado electo por el Pleno de la Junta de Gobierno.

Personalmente, he de añadir que poder hablar de Juan es fácil y, al mismo tiempo, muy ejemplarizante. Destaco su bondad, su cariño y educación en su día a día y en el trato con todo el mundo, que nos hace recordar a todos el auténtico valor de la vida y que en mí ha calado muy hondo, lo considero como un hermano.

Nació en Santiago de Compostela, ciudad universitaria con más de 500 años de historia y miles de historias de compostelanos y peregrinos que llegaron a la plaza del Obradoiro, destino final del Camino y un nuevo principio de los que lo han vivido. Santiago ha jugado un papel fundamental en la construcción “del viejo mundo”. Goethe afirmó que Europa se hizo peregrinando a Compostela. Todo esto se ha incrustado en el carácter de muchas familias de “picholeiros o picheleiros”, gentilicio no oficial de los compostelanos, una de ellas la de los Suárez Quintanilla. Su padre, el recordado y querido Prof. José M^a Suárez Núñez, profesor y maestro de muchos de nosotros, que desde su puesto en el Rectorado o en el Senado enriqueció la universidad, la investigación y la cultura de nuestra ciudad. Su madre, M^a Jesús, nexo de unión familiar y

siempre dispuesta a ayudar a cualquiera en cualquier momento. Ha seguido el ejemplo de sus hermanos mayores David y José M^a, profesionales referentes de la ortodoncia y la cirugía oral, y aunque han seguido diferentes caminos siempre encuentran momentos para reencontrarse. Los tres han participado y participan de forma muy activa en el desarrollo de la Estomatología y Odontología gallega y española.

El profesor Juan Suárez Quintanilla pasó su niñez a caballo entre Santiago y la villa de Cambados.

Su vocación universitaria aparece de forma muy precoz, quizás porque siendo aún muy niño pasaba muchas horas con su padre en el despacho, mientras este preparaba las oposiciones a la Cátedra de Santiago, y lo acompañaba frecuentemente al Departamento de Anatomía. De aquella época hay que resaltar los interminables viajes a Granada de toda la familia en un abarrotado Seat 1.500 cuando su padre era catedrático de esta ciudad.

De la villa de “chegar e encher” (llegar e hinchar), frase que más ha calado en los cambadeses durante la fiesta del albariño, tiene múltiples recuerdos que han ido labrando su personalidad. Su carácter apacible, fuerte e íntegro se forjó en Cambados como los arcos de las ruinas de Santa Mariña Dozo que han resistido todo este tiempo, según una explicación del saber popular, por estar pegados con sal de las factorías de salazón de sardina que había en la época en la que se hizo la iglesia, mezclada con la grasa del pescado, ofreciendo una gran resistencia que evita la caída de los arcos.

Cambados es el pueblo más famoso de Pontevedra, de gran belleza, que llegó incluso a oídos del mismísimo demonio que consiguió engañar a Jesucristo y subirlo hasta el Monte da Pastora. El diablo le mostró entonces la riqueza que se divisaba desde aquella altura y le clamó a Jesús de Nazaret: “Todo el mundo te daré, menos Fefiñáns, Cambados y San Tomé”.

Tras su vida escolar, llegó a la universidad compostelana, a la Facultad de Medicina, con una intensa dedicación a la misma, destacando su actividad como alumno interno de Anatomía, que tanto ha influido en su posterior formación profesional. Al acabar ingresa en Estomatología, culminando la especialidad en 1989.

Quiero resaltar durante estos años su vinculación afectiva con su director de tesis doctoral el Prof. Luis Gómez Segade, con el que compartían frecuentemente y durante muchos años, mesa y mantel en el domicilio familiar, que fue el que forjó su actividad investigadora, con múltiples anécdotas con las ratas, la pérdida de muestras, y muchas otras.

A partir de aquí, la docencia, la investigación y la actividad asistencial han sido una prioridad en su vida, que le ha llevado a alcanzar los máximos logros en cada una de ellas. Desde el año 2021 es catedrático de Anatomía y Embriología Humana en la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela y remarco algo a lo que suele referirse y es que ha sido profesor en las tres universidades de Galicia.

En su actividad asistencial, inicialmente como dentista privado y desde 1993 en el Servicio Gallego de Salud, con una consulta clínica de más de 5.000 pacientes anuales, ha podido cumplir todos los años los objetivos clínicos y de investigación marcados, lo que ha culminado con la obtención del máximo Grado Profesional IV de la Carrera profesional del Sergas de “Persona de referencia” en el año 2020.

Desde hace muchos años comparte su vida con Mila, su mujer. El amor y dedicación que se profesan es digno de admiración. Con ella ha conseguido lograr la felicidad y estabilidad tanto personal como profesional. Recientemente, ha llegado Santi, un impulso vital y motivo de nuevas y múltiples satisfacciones.

EL PROFESOR

Debo, por derecho y devoción, comentar algunos aspectos de su vida académica. Quiero remarcar el magnífico currículo del futuro académico del que destacaré algunos aspectos.

Se licencia en Medicina y Cirugía por la Universidad de Santiago de Compostela en el año 1987. En 1989, médico especialista en Estomatología por la USC. En esta misma Universidad consigue el doctorado en 1991. Especialista universitario de Salud Oral en Atención Primaria por la Universidad del País Vasco en 1995.

Su actividad docente ha ido pasando por todos los estamentos universitarios. Durante el paso por la carrera de Medicina es alumno interno por oposición de Anatomía Humana. Es profesor asociado de la Universidad de la Coruña (1990), profesor titular de la Escuela Universitaria de la Universidad de La Coruña (1991) y catedrático de la Escuela Universitaria de esta misma Universidad en 1995.

Con su traslado a la Universidad de Santiago de Compostela, obtiene por oposición el cargo de profesor titular de Universidad del Área de Anatomía y Embriología Humana (1999) y desde 2021, catedrático de Anatomía y Embriología Humana de la Facultad de Medicina y Odontología.

Podemos decir que el profesor Suárez Quintanilla es un investigador muy prolífico. Ha dirigido 27 tesis doctorales y 75 trabajos fin de grado o máster. Ha colaborado en la publicación de más de 100 artículos, la mayor parte en revistas de alto impacto con unos altos índices de calidad, en revistas de Medicina, Anatomía, Microbiología, Inmunología, Neurociencias y Odontología. Ha escrito más de 20 libros y posee 21 registros clínicos de la propiedad industrial. Ha impartido 490 conferencias en congresos, cursos, másteres y postgrados. Es poseedor de 5 sexenios de investigación.

Desde la finalización de la especialidad en Estomatología (1989), todas las investigaciones y estudios han sido sobre la morfología y la clínica del macizo craneofacial. Su tesis doctoral (1991) supuso la primera descripción completa de las “aferentes del nervio trigémino” en cobayas, que derivó en varias publicaciones en la revista “Brain Research” y que ha servido como modelo experimental para todas las publicaciones posteriores. Las otras dos líneas de su currículo investigador han sido: “técnicas de imagen craneofacial” con publicaciones en las revistas “Surgical and Radiologic Anatomy, Dentomaxillofacial Radiology y Pediatric Radiology” y otra sobre “estrés y patología oral”. Esta última línea de investigación se originó por la demostración de las variaciones del flujo salival con el estrés y que supuso la obtención del premio Rhone-Poulenc.

He de destacar su labor de gestión a lo largo de todos estos años: director de la Escuela Universitaria de Fisioterapia Universidad de Vigo (1996), director del Departamento de Medicina de la Universidad de La Coruña (1997), vicedecano de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago (2014) y director del Departamento de Ciencias Morfológicas de la Universidad de Santiago (2023).

Ha sido distinguido con varios reconocimientos y premios a lo largo de su carrera profesional:

- Premio de la Sociedad Española de Odontoestomatología Preventiva y Comunitaria (1989).
- Premio Rhone-Poulenc en investigación en Odontoestomatología (1990).
- Premio Ignacio Prieto Rey (1999).
- Grado IV (persona de referencia) de la Carrera profesional del Sergas por los objetivos clínicos e investigadores.
- Reconocimiento de la labor investigadora (ACSUGA) (2003).
- Premio de la Sociedad Española de Odontología Conservadora (2006).

- Premio ISDIN (2017 y 2021).

Todos estos logros son fruto del trabajo y esfuerzo continuo, un gran ejemplo para todos nosotros. Por lo tanto, podríamos resumir que nuestro beneficiario destaca en las tres áreas que debe abarcar un profesor universitario, docencia, investigación y gestión.

CONTESTACIÓN A SU DISCURSO

En referencia a su discurso: “Origen evolutivo del cáncer oral”, me van a permitir que realice algunas consideraciones.

Es de justicia resaltar la pericia y conocimiento que el Prof. Juan Suárez tiene de esta enfermedad, fundamentalmente en sus aspectos citológicos y biológicos.

Hay que destacar la gran importancia del tema, no tanto por su frecuencia, sino fundamentalmente por su mal pronóstico. Así lo confirma la FDI en su declaración de principios de cáncer oral y más concretamente del carcinoma oral de células escamosas (COCE): “A menudo, el diagnóstico se hace cuando la enfermedad ya se encuentra en una fase avanzada. En consecuencia, el pronóstico es malo, con elevados niveles de morbilidad y mortalidad”.

Tal y como afirma el Prof. Suárez, cada año se diagnostican en el mundo más de 300.000 nuevos casos de cáncer oral; en España 4.500. Se ha podido constatar que, a pesar de la mejoría en los procedimientos terapéuticos, los estudios epidemiológicos han mostrado un incremento progresivo en la mortalidad del cáncer oral en nuestro país. Para el Consejo General de Dentistas de España es un motivo de preocupación, y a través de campañas sobre prevención de cáncer oral nos informan de que el diagnóstico precoz es el factor fundamental para mejorar la supervivencia, pero desafortunadamente la mayoría de COCEs se diagnostican en estadios avanzados (III o IV) y consecuentemente con mal pronóstico. Existen evidencias que permiten afirmar que la identificación de lesiones pequeñas permite tratamientos menos lesivos y debilitantes e incrementan la supervivencia al COCE. Hay que despertar la conciencia de que la prevención es el mejor camino en el combate al cáncer bucal. Es un deber que nosotros, los dentistas, debemos tener cada vez más presente. Realizar exploraciones rutinarias de la cavidad oral, eliminar factores carcinogénicos (tabaco y alcohol), reconocer y tratar lesiones potencialmente malignas, acortar los tiempos de retraso de atención al paciente y diagnosticar el COCE en estadios iniciales son los pilares básicos para realizar un diagnóstico precoz del cáncer oral.

Llama la atención como nos informa de que los mecanismos biológicos que originan el cáncer son filogenéticamente anteriores al ser humano con

instrucciones de hace muchos millones de años y que se expresan cuando las células de nuestro cuerpo se acostumbran a un estilo de vida diferente para el que no están ni diseñadas ni preparadas. Para entender bien este proceso hay que recurrir a la física, la química y la biología, ya que el cáncer es también un mecanismo vital lleno de secretos biológicos y físico-químicos, y se demuestra que esta enfermedad no se puede entender sin regresar por un momento al inicio de las fuerzas que gobiernan toda la naturaleza.

Con el “*big bang*” aparecieron partículas que constituyeron los átomos con protones, neutrones y electrones, origen de las células sanas y enfermas. Es en el fondo del mar donde se dan las condiciones para que aparezca el primer ser biológico unicelular, se le ha dado el nombre de LUCA o último ancestro común universal, la primera célula del mundo biológico. Unos millones de años más tarde, evolucionan a células eucariotas con núcleo y organelas. Posteriormente, se agruparon formando organismos vivos, vegetales y animales.

Nos relata lo que él afirma como “algo extraño, único y apasionante”. Un conjunto de estas células, sin un objetivo concreto, se multiplican y comienzan a realizar réplicas de sí mismas como un mecanismo automático. Este primer mecanismo de multiplicación sin control es el mismo contra el que en la actualidad tenemos que luchar para combatir la rapidez de división incontrolada del cáncer oral. Aparecen las primeras diferencias entre las células procariotas, eucariotas y cancerígenas.

Nos explica que para entender el origen evolutivo del cáncer oral es imprescindible comparar el comportamiento de las células neoplásicas que lo originan con las células adyacentes a ellas que se mantienen sanas.

La primera diferenciación es el control de crecimiento. Las células cancerígenas crecen y se multiplican incontroladamente sin respetar los límites celulares y de tejidos vecinos.

Otra diferencia es el control de la mortalidad celular. Las células normales de la mucosa oral tienen una división controlada y una muerte celular programada o apoptosis. Presentan un número límite de divisiones o límite de Hayflick antes del paso a la senescencia y muerte celular. Está controlado por un acortamiento de los telómeros cromosómicos. La existencia de telomerasa en las células malignas agrega ADN a los telómeros impidiendo su acortamiento, por lo que pueden dividirse indefinidamente.

El mecanismo de unión entre las células también es otra característica diferenciadora entre células sanas y cancerígenas. Las células normales de la mucosa oral se unen unas a otras a través de prolongaciones de la membrana celular consiguiendo de esta manera unión, estabilidad y limitación de crecimiento de

todas ellas. Esto no ocurre entre las células cancerígenas, por lo que no hay límite de expansión.

Otro dato curioso de diferenciación es la obtención de energía de las células. Califica de misterioso como las células cancerígenas, de forma similar a lo que ocurría hace millones de años en las células unicelulares en situaciones de falta de oxígeno, consumen muchísimos más recursos del cuerpo en forma de glucosa que las células sanas, lo que explica la rápida pérdida de peso y deterioro en estadios avanzados de la enfermedad.

En la última parte de su discurso hace referencia al control genético del cáncer. El incremento de oncogenes y la disminución de oncosupresores que controlan las proteínas reguladoras del crecimiento y reduplicación celular van a favorecer la diferenciación tumoral. A través del diagnóstico molecular del cáncer estudiaremos los cambios en la secuencia o en la expresión de genes críticos en cáncer mediante técnicas de biología molecular.

Desgraciadamente, en algunas ocasiones tenemos que aplicar la máxima: “No sabemos lo fuertes que somos hasta que ser fuertes es la única opción que tenemos”. La investigación actual y futura de las bases moleculares del cáncer buscan respuestas aún desconocidas a esta terrible enfermedad. El conocimiento de la maquinaria de proliferación celular, el descubrimiento de oncogenes y genes supresores tumorales, el mecanismo de la muerte celular, las diferencias entre células normales y células cancerosas, el proceso de carcinogénesis y el estudio de la angiogénesis, nos darán, en un futuro espero no muy lejano, más información y sobre todo más esperanza para todos estos pacientes.

En resumen, tal y como expone el Prof. Juan Suárez en su discurso sobre el origen evolutivo del cáncer oral, las células malignas quieren recordar molecularmente a cuando éramos primitivos seres unicelulares y han ido evolucionando en respuesta a lo que denomina “nuestros pecados medioambientales” en forma de factores carcinogénicos. Podría ser que todo esto ya estaba descrito hace muchos millones de años.

Deseamos al profesor Juan Antonio Suárez Quintanilla larga vida entre nosotros, y que su trabajo en la Academia redunde en la consecución de éxitos para ella y curación para nuestros pacientes. Le damos un fraternal abrazo y el deseo de parabienes científicos y humanos junto a su familia y a todos nosotros.

He dicho.

