

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE
ANDALUCÍA ORIENTAL, CEUTA Y MELILLA



**"UN SIGLO DE CLASIFICACIONES DE LOS TUMORES
DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: DESDE LA
MORFOLOGÍA MICROSCÓPICA DE LA ESCUELA ESPAÑOLA
DE NEUROHISTOLOGÍA A LA PATOLOGÍA MOLECULAR
Y DE PRECISIÓN DE LA ERA POSTGENOMA"**

Discurso para la recepción pública del Académico Electo

Prof. Dr. D. DAVID AGUILAR PEÑA

y discurso de contestación pronunciado por el

Académico Numerario

Ilmo. Sr. D. BLAS GIL EXTREMERA

Granada, 4 de Octubre de 2024

© David Aguilar Peña
Universidad de Granada

Imprime: Imprenta Leyva. Churriana de la Vega, Granada
Depósito Legal: GR XXXX-XXXX

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA
DE ANDALUCÍA ORIENTAL, CEUTA Y MELILLA

***“UN SIGLO DE CLASIFICACIONES DE LOS
TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:
DESDE LA MORFOLOGÍA MICROSCÓPICA DE LA
ESCUELA ESPAÑOLA DE NEUROHISTOLOGÍA A
LA PATOLOGÍA MOLECULAR Y DE PRECISIÓN DE
LA ERA POSTGENOMA”***

Discurso para la recepción pública del Académico Electo

Prof. Dr. DAVID AGUILAR PEÑA

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia

Excmos. e Ilmos. Sres. Miembros de la Junta de Gobierno

Excmas. e Ilmas. Autoridades

Excmos. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos de Número de esta Corporación

Queridos compañeros, amigos y familiares

Sras. y Sres.

I. Agradecimientos iniciales

Cuando hace ya casi dos años recibí una llamada de mi amigo y maestro el Prof. Francisco Nogales, anunciándome su renuncia a la plaza de académico de número que ostentaba en esta digna corporación y animándome a optar a dicha plaza cuando la misma fuera convocada públicamente, sentí sorpresa primero y agradecimiento e ilusión después. Sorpresa por no esperar esa noticia, agradecimiento hacia mi maestro por la confianza y aprecio que me demostraba e ilusión por la oportunidad que se me brindaba para ocupar una plaza de número en esta corporación tan profundamente arraigada, a lo largo de casi doscientos años, en la vida científica, académica y sanitaria del distrito universitario de Andalucía Oriental y con la que, en numerosos momentos, había establecido lazos universitarios y académicos a lo largo de mi vida.

Quisiera, honrando la tradición, como señaló en su discurso de ingreso nuestra querida Decana (**Valenzuela Garach, 2023**), empezar mi conferencia de ingreso en esta Real Academia agradeciendo al Prof. Nogales su apoyo y haciendo un breve reconocimiento a quien fue el titular del sillón de Anatomía Patológica durante tantos años.

El Prof. Nogales, formado en Madrid en la Fundación Jiménez Díaz, con el maestro Horacio Oliva y, posteriormente, en Denver, Colorado (Estados Unidos), con el inolvidable Prof. Gordon Barry Pierce, llegó a Granada en 1981, procedente de la Agregaduría de Córdoba y antes desde Sevilla, donde había sido joven profesor no numerario bajo la dirección del Prof. Hugo Galera. Trae a nuestro departamento aires de modernidad. Internacionaliza el mismo con la acogida de multitud de profesores visitantes y de una amplia nómina de “*Fellows*” de todo el mundo; también con su apoyo a muchos de nosotros para que

cumpliéramos el sueño de una estancia internacional en universidades de prestigio. Pero lo más importante quizás sea su deseo cumplido de dar alas a cada uno de los miembros del departamento para trabajar con la máxima libertad, para elegir nuestro propio destino, la subespecialidad de trabajo, para ser considerados por nuestros propios logros, animados a desarrollar una carrera profesional, académica y científica pensando tan solo en la excelencia y en la satisfacción íntima por el trabajo bien hecho. Con el paso del tiempo y una mirada limpia hacia lo que somos y fuimos, no hay mayor elogio a su trabajo que el poder decir que gracias a su espíritu libre y a su inquietud humana y científica muchos de nosotros somos lo que somos, lo que hemos querido ser.

A lo largo de su carrera científica el Dr. Nogales trabajó incansablemente publicando sus resultados en las mejores y más prestigiosas revistas de nuestra especialidad. Sus líneas de investigación (Patología del ovario, de los tumores germinales y sus correlaciones embrionarias, patología funcional del endometrio, endometrio menopáusico, patología del primer trimestre de gestación, etc.) se mantienen a lo largo de los años como auténticas aliadas, siendo uno de los investigadores de mayor relevancia en nuestra universidad y en nuestra especialidad, con un gran reconocimiento y una enorme proyección científica internacional.

Buena prueba de ello supone el haber entrado en la historia de nuestra disciplina, en concreto en el campo de la Ginecopatología, como demuestra la extensa cita que se le dedica en el libro de historia de la Anatomía Patológica *“From magic to molecules. A history of Pathology”* (Van den Tweel, Gu y Taylor, 2016) que, en su parte III, capítulo 21 (Young, 2016), “La edad moderna. Hitos en el nacimiento de la subespecialización. El sistema reproductivo femenino”, dice textualmente: *“...el Dr. Francisco F. Nogales ha sido un líder en el campo de la Patología Ginecológica en los últimos años del siglo XX y en este siglo... Ha sido también presidente de la “International Society on Gynecological Pathologists”. Sus intereses en patología ginecológica han sido amplios pero un área de especial interés ha sido la de los tumores de células germinales del ovario. A mediados de la década de 1970 él fue autor de uno de los mejores artículos sobre teratomas inmaduros de ovario y unos pocos años más tarde de un artículo original estudiando el infrecuente “yolk sac tumor” de patrón vitelino polivesicular. Su interés en esta última neoplasia le impulsó a editar el libro “The human yolk sac and yolk sac tumors” publicado en 1993, un trabajo que es, (y estoy citando literalmente), una joya entre los muchos excelentes libros tanto generales como especializados en patología ginecológica”*.

Se cuentan por decenas los discípulos de todo el mundo que el Prof. Nogales ha formado en el campo de la Anatomía Patológica Ginecológica. Muchos de ellos pasaron en su proceso de formación por nuestro departamento gracias a una beca

que el fundó y financió con la colaboración de la Universidad de Granada y que ha llevado el nombre de su querido padre el Prof. Francisco Nogales Ortiz.

Ha sido consejero de la sociedad europea de patología y miembro del comité de consenso para la nomenclatura de los tumores ginecológicos de la OMS-IARC en Lyon.

Como reconocimiento por esta ingente labor científica, docente y asistencial el Prof. Nogales ha sido honrado con numerosos galardones y reconocimientos: doctor “honoris causa” por la Universidad Targu Mures de Rumanía, medalla de honor al mérito de la asociación peruana de patólogos, profesor de honor de la Universidad Autónoma de Santo Domingo y de la Universidad de La Habana, miembro de honor de las sociedades latinoamericana, dominicana, francesa, cubana, adriática, colombiana y peruana de patología.

Pero conviene destacar, finalmente, que para el Prof. Nogales lo primero ha sido siempre el trabajo profesional y científico en el microscopio multicabestal de su despacho, abierto a todos, rodeado de residentes y especialistas que, venidos de todo el mundo, han llegado hasta él para seguir formándose como “Fellows”, haciendo de la relación con ellos un auténtico ejercicio de magisterio y amistad. Su magisterio, su consejo y apoyo permanente han sido para mí pilares de mi desarrollo académico y personal.

En este capítulo especial de agradecimientos quiero dar las gracias muy vivamente a todos los miembros de esta digna corporación que han hecho posible con su apoyo mi ingreso en la misma. Permítanme personalizar este agradecimiento en cuatro de ellos.

En primer lugar, en los Profesores Piédrola, Maroto y Gil Extremera que han avalado mi candidatura a la Academia presentándome a la misma.

No podría haber tenido mejores credenciales. Los profesores Gonzalo Piédrola y María del Carmen Maroto, maestros indiscutibles de la escuela granadina, académicos de la Nacional de Medicina y auténticas leyendas vivas de nuestra historia científica y médica en la Facultad de Medicina de Granada. Por encima de todo, me honra su amistad y el cariño que siempre me han demostrado, sintiéndome feliz por la oportunidad que he tenido a lo largo de mi vida profesional y académica de compartir experiencias y tareas en las que siempre los he tenido como referencia y en las que siempre he aprendido de ellos. Gracias maestros por vuestra generosidad y apoyo.

El Prof. Blas Gil Extremera, que además de avalar mi candidatura ha tenido la deferencia generosa de ofrecerse a contestar mi discurso de ingreso, ha sido un

compañero ejemplar en la Facultad de Medicina durante muchos años con quien he tenido la oportunidad de colaborar científicamente (**Gil Extremera, Aguilar Martínez, Soto Más, González Maldonado, Peláez Díaz, Aguilar Peña y Peña Yáñez, 1982**), además de ser mi médico personal cuando lo he necesitado como paciente. Médico humanista y renacentista, más allá del tópico, que nos ha deleitado con sus libros y charlas de las más diversas temáticas, aunque sean el cine y la música, además de la medicina, sus dos pasiones confesadas. También ha sido un académico comprometido con la tarea de gestión y de gobierno universitario. Vicerrector de la Universidad para las relaciones con el sistema sanitario en el rectorado del Prof. Lorenzo Morillas, entre los años 1993 y 1996, fue uno de los grandes impulsores del Parque Tecnológico de la Salud, en una época difícil en la que, gracias a su trabajo y a su fe en el proyecto, se pusieron las bases de lo que ahora ya hecho realidad supone un orgullo para todos nosotros. Cuando dejé mi puesto de Vicerrector de Ordenación Académica y Profesorado para dedicarme plenamente al ejercicio de mi cátedra recién obtenida en 1993, el Rector Lorenzo Morillas me hizo una última consulta sobre mi posible sucesor en la tarea de las relaciones con el mundo sanitario, señalándome el nombre del Prof. Gil Extremera como candidato al puesto. Mi alegría fue grande y mi apoyo a la idea también pues comprendí que esa difícil tarea quedaría en manos de un médico y universitario entusiasta y ejemplar. Gracias Blas por tu trabajo y por tu confianza y cariño hacia mi persona.

Finalmente, en este apartado de agradecimientos, quisiera dar las gracias al presidente de la Academia Prof. Armando Zuluaga, caballero de la medicina, profesional y universitario ejemplar; español de Colombia que hace gala de la cortesía y la elegancia de su tierra de origen, a la que me siento extraordinariamente unido a través de amigos que con su amor a España y su inmensa hospitalidad me hicieron entender mejor el valor del legado español en esas tierras americanas. Como maestro de la Urología ha sido un pionero y ha creado una escuela, dejando un legado inmenso. He tenido la suerte de contar con él en momentos muy difíciles de mi vida familiar, en los que siempre respondió de forma exquisita y entregada tal y como hace con todos y cada uno de sus pacientes. Gracias Presidente por tu ayuda siempre y, especialmente hoy en este acto, por tu apoyo para que mi ingreso en esta querida academia sea una realidad.

II. El Prof. Ortiz Picón y Don Pío del Río-Hortega

En este querido edificio donde se ubica la RAMAO, en la quinta e inolvidable sede de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, entré con toda la

ilusión del incipiente universitario en octubre de 1969, procedente de mi querida tierra natal, la ciudad de Jaén, donde había estudiado el bachillerato en el Colegio de los Hermanos Maristas. Habría de cursar aquí los seis años de la licenciatura de medicina, en la primera promoción del llamado plan 1970 que introducía, por primera vez en estos estudios, los cuatrimestres y las disciplinas optativas, contemplaba un internado rotatorio en el primer año de postgrado y recuperaba el primer curso con asignaturas generales de ciencias en forma de curso selectivo. Este plan de estudios había sido promovido en España, de forma adelantada y visionaria, por, entre otros, nuestro querido Prof. Vicente Salvatierra, catedrático de Obstetricia y Ginecología y Decano de la Facultad en ese momento.

Cuando durante la carrera cursé la disciplina de Anatomía Patológica, en el curso 1971-1972, era Catedrático de la misma el inolvidable Prof. Juan Manuel Ortiz Picón; fue el curso de su jubilación universitaria y en él fue auxiliado en su tarea docente por el entonces joven profesor agregado Hugo Galera Davidson. El libro oficialmente recomendado como libro de texto y consulta por nuestro catedrático fue *“Lecciones de Anatomía Patológica General”* de L. Urtubey y J. M. Ortiz-Picón, en su segunda edición de 1966, y editado por la editorial Científico-Médica de Barcelona (**Urtubey y Ortiz-Picón, 1966**). El agregado Galera nos recomendó visitar el libro de Robbins *“Patología Humana”*, que acababa de sacar su primera edición en español (**Robbins, 1971**), de la escuela americana, con una visión menos morfológica y más clínico-patológica. Vivimos en nuestra disciplina aquel año a caballo entre la tradición y la modernidad.

En el libro de Ortiz-Picón, en su parte IV, capítulo IV, artículo II (páginas 374 a 388) trataba de los tumores nerviosos, llamados por él neurohistomas, que describía en tres apartados dedicados respectivamente a tumores de los centros nerviosos, tumores de los nervios y tumores del sistema simpático. En la introducción de los tumores de los centros nerviosos Picón explicaba: *“Nosotros seguiremos principalmente la distribución de Río-Hortega, que va siendo cada día más admitida, y que distribuye los tumores de los centros en cuatro grandes grupos que corresponden a las orientaciones de diferenciación del neuroectoblasto, a saber: neuromas, gliomas, coroidoepiteliomas y pinalomas”*.

Antes de volver sobre esta clasificación, debo precisar que Ortiz Picón era discípulo de Don Pío del Río-Hortega. Siendo aún estudiante de la licenciatura comenzó a trabajar con Don Pío en el curso 1928-1929 en el “Laboratorio de Histología Normal y Patológica” que dependía de la “Junta para Ampliación de

Estudios” y estaba instalado en la planta baja de uno de los pabellones de la universalmente conocida “Residencia de Estudiantes”, situada en los llamados Altos del Hipódromo, en la “Colina de los Chopos”, donde también residieron y convivieron en esos años Lorca, Dalí y Buñuel entre otros grandes genios. Al finalizar el verano de 1929, Ortiz Picón ingresó en el cuadro médico del Instituto del Cáncer a propuesta de Río-Hortega que desempeñaba la jefatura de la sección de investigaciones biológicas (**Ortiz Picón, 1980**).

Su vida profesional e investigadora transcurrió en gran parte a la sombra de su maestro, no estando exenta de grandes desencuentros, tal y como le había sucedido también a Hortega con su gran referente y también maestro (junto a Achúcarro, de prematura muerte) Ramón y Cajal.

Hortega, que había identificado como tercer elemento de Cajal la microglía y la oligodendroglía, en su clasificación de 1932 ordena los tumores del sistema nervioso central en dos grupos: los gliomas y los paragliomas (estos últimos, tumores de estirpe neuronal). Entre los gliomas distingue el Glioblastoma con dos variantes, isomorfo y heteromorfo, el Astroblastoma, Astrocitoma, Oligodendroglioma y Gliopitelioma (equivalente al ependimoma); entre los llamados paragliomas identifica Neuroblastoma y Neurocitoma y, entre los tumores de localizaciones especiales, Pineoblastoma y Pineocitoma y Coroidopitelioma (el papiloma de plexos coroideos). En total diez entidades. Esta clasificación del 32 (**Río-Hortega, 1932**) habría de ser ajustada un año más tarde (**Río-Hortega, 1933 y 1934**) y definitivamente establecida en el 1944 en un trabajo y un libro publicados en Buenos Aires (**Río-Hortega, 1944**) el mismo año de su muerte, a causa de un tumor maligno urológico que él mismo se diagnosticó.

Río-Hortega dejaba así identificados y descritos las principales entidades tumorales del tejido nervioso, tal y como las conocemos ahora, con la excepción del controvertido grupo de blastomas embrionarios indiferenciados. En su trabajo de 1934 él mismo escribe: *“No existen dudas hoy respecto a la mayor parte de los tumores que toman origen en el espesor del tejido nervioso a expensas de los elementos propios de su parénquima: las células nerviosas y las células neuróglícas; pero sí existen vacilaciones de importancia respecto a la interpretación que haya de darse a los tumores formados por elementos indiferenciados, correspondientes a los clásicos espongioblastos que, según algunos autores, podrían ser bi o tripotenciales, y susceptibles de evolucionar para transformarse en astrocitos, oligodendrocitos y neurocitos. En ellos se funda el concepto del meduloblastoma, definido por Bailey y Cushing...”*

En efecto, en el primer cuarto del siglo pasado, la clasificación de los tumores del SNC estuvo en estado de caos. El propio Hortega escribía: *“Por el desdichado concurso de todos, el léxico referente a los tumores del sistema nervioso es de una riqueza y de un barroquismo sorprendentes, pero casi incomprensible para muchos. Basado en la histogénesis, en la estructura y en la topografía, carece en absoluto de unidad y armonía”*.

Las aportaciones técnicas y conceptuales de la Escuela Neurohistológica Española al conocimiento de los elementos celulares que componen el tejido nervioso, en especial los descubrimientos de Cajal, Achúcarro y Río-Hortega, sirven de faro a neurocirujanos y neuropatólogos para elaborar conceptos y clasificaciones de estas neoplasias que, sin duda, aclararan muchas de las dudas del caos existente.

III. Primeras clasificaciones clínico-patológicas

Este es el caso de dos grandes genios de la neurocirugía y neuropatología norteamericanas: Percival Bailey y Harvey Cushing que, trabajando en el Peter Bent Brigham Hospital de Boston, acuñan una nomenclatura y clasificación, basada en los conceptos de los neurohistólogos españoles, que habrá de estar vigente a lo largo de muchas décadas y ser de utilidad clínico-patológica aún en nuestros días, un siglo después (**Bailey y Cushing, 1926**).

Cushing conoció y estudió a Don Pío del Río-Hortega personalmente y a través de otro de sus discípulos el gran Wilder G. Penfield. Este último, en 1921, siendo ayudante de cirugía en el Hospital Presbiteriano de la Universidad de Columbia, bajo la dirección de Allan Whipple, organizó un laboratorio de neurocitología, donde aplicando las técnicas de Cajal teñía el tejido nervioso, aunque sin saber interpretar bien lo que veía. En 1924 le plantea a su jefe que quiere hacer una estancia de seis meses en España para aprender a realizar e interpretar las técnicas neurohistológicas españolas. Su jefe Whipple, que finalmente, accedió a su petición, se mostró inicialmente escéptico manifestando: *“Nadie va a España a estudiar”*. Vino a nuestro país con su mujer y sus dos hijos y trabajó con Hortega en el laboratorio de la Residencia de Estudiantes, donde publicó con él importantes hallazgos sobre la microglía y oligodendroglía. Posteriormente regresó a Estados Unidos y siguió investigando sobre la glía. Penfield amó a España el resto de su vida; escribió al final de un relato sobre su experiencia española: *“El interludio español fue para mi mujer y para mí una aventura emocionante. Todo lo español desde el arte y la música a la literatura y su leyenda nos fascinó convirtiéndose en un*

continuo origen de placer. Aprendimos a amar la tierra de Don Quijote. Allí encontramos el oro de la ciencia y el tesoro del arte. ¡Sí, Rocinante nos había servido bien!” (Penfield, en Arce, 2015).

Penfield también dedicó un homenaje a Cajal, a quien conoció en Madrid, en la revista *Archives of Neurology and Psychiatry* y publicó *Citology and celular pathology of the nervous system*, en el que participó Hortega con dos capítulos dedicados a la glía (Penfield, 1932).

Pero volvamos a Bailey y Cushing. Sobre este último tuvimos la oportunidad de aprender acerca de su figura y su legado de la mano de mi querido amigo el académico de número Prof. Miguel Ángel Arráez en el discurso inaugural del curso de esta Real Corporación en enero de este mismo año. Pues bien, estos padres geniales de la neuropatología y neurocirugía aportaron, con sus estudios realizados en Boston entre los años 1922 a 1925, una clasificación de las neoplasias del SNC, basada en la configuración celular y en la histogénesis, que contendría 13 categorías. Esta clasificación estaría dedicada “*Al Prof. Santiago Ramón y Cajal y a los discípulos de su ilustre escuela de neurohistólogos españoles*”.

En su clasificación, Bailey y Cushing parten del llamado meduloepitelioma, originado en células del epitelio medular primitivo; tras él el meduloblastoma, entidad que no había sido reconocida por Hortega, al considerarla, en mi opinión con acierto, un neuroblastoma pobremente diferenciado y, posteriormente, los espongioblastomas multipolar y unipolar, sin incluir aún el término glioblastoma. A partir de estas formas más primitivas e indiferenciadas, describen el astroblastoma y astrocitoma en la serie astrocítica, el ependimoblastoma (también llamado neuroepitelioma) y ependimoma en la ependimaria y el oligodendroglioma. En la serie neuronal clasifican el neuroblastoma y el ganglioneuroma. Finalmente, y como tumores de localización específica, los papilomas coroideos de los plexos del mismo nombre y los pineoblastomas y pinealomas de la glándula pineal.

En 1926 sustituyen el término de espongioblastoma multiforme por el de glioblastoma multiforme que había sido propuesto por F. B. Mallory en 1914 y descrito como entidad independiente por Globus y Strauss en 1925 (Globus y Strauss, 1925).

Como podemos apreciar se trata de una clasificación muy parecida a la de Río-Hortega anteriormente mencionada.

Esta clasificación de Bailey y Cushing tuvo el valor añadido de aportar una precisa correlación anatomoclínica y pronóstica en un apartado final de la publicación, lo que le confirió una mayor utilidad clínica, y habría de marcar para siempre las siguientes clasificaciones, especialmente de la escuela americana, en la búsqueda de entidades anatomoclínicas tumorales fácilmente reconocibles y diagnosticables para una valoración pronóstica y una ulterior decisión terapéutica (**Bailey y Cushing, 1926**).

Pero permítanme, después de este recuerdo sobre los orígenes de las clasificaciones modernas de las neoplasias neuroectodérmicas del sistema nervioso central, volver a los años 70 del pasado siglo para hacer algunas reflexiones acerca de maestros y discípulos.

IV. Una Facultad excelente y una “Promoción” ejemplar.

Durante mis estudios de licenciatura, en la primera mitad de la década de los 70, mis compañeros y yo tuvimos el privilegio de disfrutar de grandes maestros de la medicina como profesores en nuestra Facultad de la Universidad de Granada. Mencionaré, con enorme admiración y agradecimiento hacia ellos, a algunos de los maestros que más influyeron en mí. En Bioquímica y Fisiología al Profesor Carlos Osorio, al que siempre he tenido por principal responsable de mi dedicación a la enseñanza universitaria; profesor brillante e inteligente, extraordinariamente didáctico, capaz de convertir lo complejo y difícil en fácil y atractivo; su arrolladora personalidad dejó profunda huella en todos sus alumnos y en mí un deseo de dedicación a la docencia universitaria. En Anatomía el Prof. Genis Gálvez quien, a pesar del poco tiempo que estuvo en nuestra facultad, también nos marcó por su elegancia y brillantez expositiva, especialmente en el campo de la embriología. En Farmacología, también en el año de su jubilación y tras haber salido del rectorado de la Universidad, el Prof. Emilio Muñoz que, con su personalidad imponente y su extraordinario magisterio, intensificó en mí una incipiente vocación universitaria; junto a Don Emilio, quisiera tener un recuerdo emocionado para su discípulo y colaborador el Prof. Mundo, persona amable y gran docente, que dejó con su prematura muerte un enorme vacío. El ya mencionado Prof. Ortiz-Picón, gran conversador, de independencia insobornable, liberal, culto y apasionado de la vida y de la Histología, por la que nos transmitió gran entusiasmo; él nos inició en el conocimiento de la gran escuela de neurohistología española con sus siempre divertidos relatos sobre sus maestros

y los años que marcaron esa gran etapa de la ciencia médica y biológica española. Por cierto que, Ortiz-Picón leyó su discurso de ingreso en esta Real Academia en enero de 1970 llevando por título “La obra histoneurológica del doctor Pío del Río-Hortega (1882-1945)” y fue contestada por el Prof. y catedrático de Psicología y Psiquiatría Luis Rojas Ballesteros (**Ortiz Picón, 1980**). También quisiera recordar aquí al Prof. Hugo Galera, agregado de la cátedra de Histología y Anatomía Patológica, de vehemente y controvertida personalidad, pero excepcional patólogo y profesor a lo largo de toda su vida; difícil olvidar sus clases sobre inflamación en la tarima del aula magna, que nos cautivaron a todos por su dinamismo, modernidad y belleza. En la etapa de las clínicas grandes maestros, patriarcas de escuelas granadinas de la medicina, como fueron los Profesores De la Higuera, Peláez, Arcelus, Galdó, Salvatierra, Ciges, Carreras, Dulanto, Rojas y Villanueva. Nunca podré olvidar la bonhomía, honestidad y paciencia del gran cirujano y profesor Don Ignacio Arcelus, con quien coincidí en su etapa de decano en la Junta y Permanente de Facultad y de quien aprendí que la búsqueda del equilibrio y del consenso es primordial en el ejercicio del gobierno universitario. Don Vicente Salvatierra fue para mí un ejemplo y referente académico por su valentía, su inteligencia, su capacidad de innovar, su gran personalidad y capacidad de dirección y organización; difícil olvidar las sesiones de su departamento universitario para evaluar la guardia y programar el trabajo diario, en las que tuve la suerte de participar como interno rotatorio en mi postgrado; su decanato fue corto y visionario, pero dejó una enorme huella en todos nosotros. Del Prof. Enrique Villanueva debo decir que lo admiré y le profesé un enorme cariño siempre; él para mí solo tuvo deferencias y generosidad; aún recuerdo cuando en su etapa de decano me ofreció acompañarlo en su equipo como secretario de la Facultad siendo yo aún todavía profesor no numerario, motivo por el que no acepté su oferta junto al hecho de encontrarme muy próximo a mi ya programada y deseada estancia postdoctoral en los Estados Unidos; siendo yo Rector fue para mí un necesario consejero, colaborador en difíciles tareas y un gran apoyo.

He dejado para el final de estas palabras de agradecimiento hacia mis profesores de la carrera a dos maestros que por suerte nos acompañan y que marcaron profundamente a todos los compañeros de mi promoción y a los que ya he mencionado anteriormente. Se trata de los profesores Gonzalo Piédrola y María del Carmen Maroto; no alcanzaron a darnos la Microbiología de tercer curso, siendo el encargado de esta materia el Prof. Adjunto José María Peco, pero sí tuvimos la fortuna de tenerlos como responsables de la Medicina Preventiva de

sexto. Su enorme personalidad, rigor, inteligencia, pasión y calidad docente, así como su valía científica y médica, nos hizo ver que estábamos ante dos gigantes universitarios de la Medicina que habrían de marcar una época en nuestra Facultad. Así ha sido. Yo he tenido la enorme suerte de contarlos entre mis maestros, mentores y amigos, y de haber compartido con ellos experiencias universitarias y docentes que me enriquecieron enormemente. La categoría humana de ambos se evidencia aún más cuando se les necesita para algo. He sido testigo de cómo han sido y son respetados y admirados en todas aquellas partes en las que han ejercido su tarea académica y profesional. Ha sido un enorme privilegio para mí verme apadrinado por ellos en mi candidatura a esta Real Academia de Medicina.

La grandeza de la autonomía y autogobierno universitario hizo que pudiera disfrutar también como decanos a los profesores Rojas, Salvatierra, Peláez, Ciges, Arcelus, Piédrola y Villanueva. Vemos pues que casi todos nuestros maestros se comprometieron en algún momento con la gestión y la administración universitaria.

Quizás por la existencia de tan grandes maestros, la primera promoción del plan 70, a la que pertenezco orgulloso, se esmeró en responder con brillantez académica, trabajo, responsabilidad, compromiso y fuerte solidaridad entre todos nosotros. Una gran promoción universitaria de la que han salido relevantes académicos, miembros de esta corporación, brillantes y siempre generosos conmigo, como el resto de mis compañeros. Son o han sido académicos de número los Dres. Alejandro Bonetti, Rosa Sabatel, Javier Fernández Mena y mi querido y añorado Enrique Gálvez, tan precozmente desaparecido. También son o fueron destacados profesores permanentes de nuestra Facultad, junto a los ya mencionados Rosa Sabatel y Javier Fernández Mena, los Profesores Jesús Florido, Trinidad Caballero, Enrique García Olivares y Esteban Rodríguez Ocaña. Este último, amigo queridísimo y entrañable del que siempre he aprendido y a quien siempre he admirado, y cuya grandísima amistad me ha acompañado durante toda mi vida. Con todos mis compañeros de promoción me unen estrechísimos lazos de amistad y a todos me gustaría rendir hoy homenaje de cariño y admiración.

Pero volvamos al objeto principal de este discurso acerca de la evolución de las clasificaciones de las neoplasias neuroectodérmicas del SNC.

V. Clasificaciones y grados de malignidad

Las clasificaciones histogenéticas puras, basadas en la ontogenia y la citogénesis, son puestas en tela de juicio a mediados del siglo pasado, cuando aparece un nuevo paradigma interpretativo del proceso de carcinogénesis y se comienzan a realizar clasificaciones más prácticas, basadas en los grados de diferenciación de las células (o mejor de “desdiferenciación” y anaplasia), similares a los que Broders había establecido para las neoplasias de labio y que se habían generalizado para otras localizaciones tumorales (**Broders, 1920**).

Kernohan y colaboradores, en 1949, son los primeros que, utilizando la amplia experiencia acumulada en la Clínica Mayo de Rochester (Minnesota), plantean una sistematización de los gliomas en cuatro grados, aplicable a todas las entidades, incluidos los tumores de estirpe neuronal (**Kernohan, Mabon, Svien et al., 1949**).

En 1950 sería Ringertz el que establecería su propio sistema de clasificación en tres grados para todos los gliomas (**Ringertz, 1950**).

Kernohan y Sayre publican en 1952 el libro de tumores del SNC de la primera colección que edita el Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas Norteamericanas (AFIP), en el que utilizan estos criterios de gradación y que sería ampliamente seguido en todo el mundo dada su aparente facilidad para la correlación clínico-patológica. Los clínicos y neurocirujanos exigen desde ese momento a los patólogos que les den el grado tumoral en todos los casos. En esta concepción el grado I significa benignidad biológica, el II bajo grado de malignidad, el III malignidad franca con anaplasia evidente y el IV alta agresividad y malignidad extrema (**Kernohan y Sayre, 1952**).

Daumas-Duport junto a Scheithauer publican más tarde, en 1988, el llamado “sistema St.Anne- Mayo” para establecer el grado de los gliomas, basado en un sistema de puntos definido por la presencia o ausencia de cuatro signos microscópicos que sumarán hasta una valor final del 0 al 4 para definir el grado de malignidad (**Daumas-Duport, Scheithauer, O’Fallon, et al., 1988**).

Nosotros mismos, en un trabajo encabezado por el Dr. Miguel Ángel Arráez, analizamos el valor de estos signos microscópicos, junto a otros factores para, a través de un estudio multivariante, relacionar dichos factores con el pronóstico de las neoplasias en una amplia serie de tumores astrocíticos (**Arráez,1989; Arráez, Aguilar, O’Valle et al., 1989**). Por cierto, que el Prof. Arráez editó en

2003, junto a Herruzo, Acha y Benavides, la primera edición de uno de los tratados más completos e influyentes en castellano acerca de los tumores del sistema nervioso central en el adulto y en la infancia, con un enfoque multidisciplinar neuro-oncológico (**Arráez, Herruzo, Acha y Benavides, 2003**), con una segunda edición en 2012.

La “moda” de la gradación de los tumores del SNC llega hasta nuestros días, aunque algo debilitada. Ha sido un paradigma útil, pero excesivamente simplificador (**Aguilar y Aguilar. En: Arráez , Herruzo , Acha y Benavides , 2003**).

En 1979 la OMS publica su primer “libro azul” de tipos histológicos del SNC, coordinado y dirigido por el Prof. Klaus Joachim Zülch, director del centro colaborador de la OMS para la clasificación histológica de los tumores del SNC, en el Instituto Max-Planck de investigaciones sobre el cerebro en Colonia (Alemania) (**Zülch, 1979**).

Estos libros responden a un empeño de la OMS de crear centros internacionales que coordinarán trabajos colaborativos de expertos para consensuar la definición histológica de los distintos tipos de cáncer. Desde 1958 la OMS ha establecido 23 centros a tal fin.

En esta primera serie de los libros azules de la OMS, Zülch incorpora a la denominación de las diferentes neoplasias el correspondiente grado de malignidad (anaplasia), del I al IV, al igual que hiciera Kernohan en el Atlas de las Fuerzas Armadas de Norteamérica. El impulso de la OMS, a través de Zülch, gran maestro de la neuropatología tumoral europea, al sistema de grados americano hace que éste se consolide de un modo definitivo.

Las clasificaciones mixtas, de carácter anatómico-clínico (de base histogenética, pero complementadas con los aspectos citológicos de diferenciación y anaplasia en forma de grados de malignidad), son la base de la nomenclatura y definiciones neoplásicas durante todo el siglo XX (**Escalona Zapata, 1996**).

Las sucesivas ediciones del Atlas de la AFIP, que alcanzan hasta la cuarta serie en 2007 (**Burger y Scheithauer, 2007**), pasando por la segunda de **Lucien Rubinstein en 1972** y por la tercera en **1994** también de **Burger y Scheithauer**; así como las sucesivas ediciones de los libros azules de la OMS (**segunda edición en 1993 de Kleihues, Burger y Scheithauer, tercera en 2000 de Kleihues y Cavenee**), pasando por los clásicos libros de los maestros de la neuropatología

tumoral: Russell, Rubinstein, Vogel, Burger, Scheithauer (**Russell y Rubinstein, 1989; Burger, Scheithauer y Vogel, 1991**), en la patología angloamericana; de Zülch en la europea, y Escalona-Zapata en la española, consagran estas clasificaciones histogenéticas y citológicas que intentan establecer, en todo caso, significado clínico en cuanto a pronóstico e indicación terapéutica se refiere.

VI. La microscopía electrónica en el diagnóstico anatomopatológico

Por otra parte, en la segunda mitad del siglo XX se han añadido a las técnicas convencionales de microscopía óptica (ya sean de impregnación argéntica clásicas, cada vez más en desuso, o de tinción con anilinas, la convencional hematoxilina-eosina) nuevas técnicas que ayudan a entender la morfología y la biología de las neoplasias y a precisar su histogénesis: se trata de la microscopía electrónica y, más tarde, de la muy útil inmunohistoquímica, que acaba sustituyendo a la primera en las tareas diagnósticas en la década de los 80 del siglo pasado.

Volviendo a recordar momentos trascendentes de mi vida académica, quiero mencionar ahora que, tras la jubilación del profesor Ortiz-Picón, viene en la segunda mitad de los años 70 a ocupar la Cátedra de Histología y Anatomía Patológica de Granada el Prof. Lucio Díaz-Flores, formado en Madrid, en la Fundación Jiménez Díaz y en el CIMA, bajo la dirección de su maestro el Prof. Ángel Valle, y procedente de una agregaduría en Santiago de Compostela.

El Prof. Díaz-Flores, mi “maestro de primeros pasos”, como a él mismo le gustaba autodenominarse, supuso una auténtica revolución de la Cátedra, transformada ya en departamento universitario y también hospitalario tras el concierto de la Universidad con el Sistema Sanitario Público de la Seguridad Social.

A él debo mi incorporación a la Universidad, la dirección de mi tesis doctoral junto al Prof. Aneiros, mi especialización en Anatomía Patológica y un primer y gran impulso docente e investigador.

Introdujo en nuestro Departamento, entre otras muchas cosas, la microscopía electrónica de transmisión en el diagnóstico y la investigación, técnica en la que era, muy probablemente, el mayor experto en nuestro país y uno de los mejores europeos, como prueban sus innumerables e importantes publicaciones en este campo. Creó y desarrolló también, a imagen y semejanza de lo que habían hecho

los grandes maestros de la escuela neurohistológica española, una revista, “Morfología Normal y Patológica”, que alcanzó gran prestigio y fue incluida en los más importantes índices y repertorios internacionales. En ella dimos muchos de nosotros nuestros primeros y trascendentes pasos investigadores.

En esa etapa se configuró, por iniciativa del Prof. Díaz-Flores y bajo su dirección, un grupo de trabajo estable y brillante, consolidado hasta la reciente jubilación de todos sus miembros, en el que he contado y cuento con grandes compañeros y aún mejores amigos, que han sido responsables en gran medida de mi felicidad en este trabajo y en este lugar. Los Profesores José Aneiros, Juan Linares, José Alonso, María Dolores Caracuel, Trinidad Caballero, Raimundo García del Moral, Miguel Cámara, Mercedes Gómez, José Javier López Caballero y Francisco Revelles. Junto a ellos los profesores Manuel Gayoso y Guillermo Sánchez Salgado que salieron de nuestra Facultad para ocupar sendas cátedras en las universidades de Valladolid y Extremadura respectivamente. Más tarde, habrían de incorporarse con carácter definitivo a este grupo maravilloso de compañeros y amigos los profesores Francisco O’Valle y Mariano Aguilar, piezas igualmente importantes de este engranaje. Quiero recordar aquí también el importante papel de un buen amigo y magnífico colaborador en todas las tareas de este grupo como fue y es José Garrido Beltrán.

A todos ellos quiero rendir hoy testimonio de amistad y gratitud; pero quisiera, de un modo especial, mencionar, por un lado, al Prof. José Aneiros, mi maestro en la patología quirúrgica diagnóstica cuando tan solo era él un brillante médico adjunto y yo un joven residente; a él debo gran parte de los avances y resultados de mi tesis doctoral de la que fue codirector junto al Prof. Díaz-Flores. Por lo que respecta al Prof. Raimundo García del Moral, uno de mis más grandes amigos, quiero decir que gracias a él alcancé en gran medida lo que soy académicamente por su consejo, apoyo, trabajo, ánimo y espíritu de fraternal cariño permanentes. Su aportación a mi preparación del concurso-oposición a cátedra fue vital por sus ideas y trabajo como investigador principal del grupo al que pertencí.

Cualquiera de mis compañeros del departamento de Anatomía Patológica podría estar hoy aquí defendiendo su ingreso como miembro de esta Corporación, con todo derecho y garantías, pero, de un modo especial, deseo dar las gracias a los Profesores Aneiros, García del Moral y O’Valle por haber declinado generosamente en su opción a favor de mi candidatura, razón por la que hoy quiero nuevamente reiterarles mi gratitud, cariño y amistad permanentes.

Bajo la brillante dirección del Prof. Lucio Díaz-Flores tuve la suerte de trabajar en el diagnóstico e investigación de las neoplasias del SNC, con la utilización fundamental de técnicas de microscopía electrónica de transmisión.

En este trabajo tuvo mucha importancia la extraordinaria colaboración establecida entre nuestro departamento y el Servicio de Neurocirugía del Hospital Neurotraumatológico del Complejo Hospitalario Virgen de las Nieves dirigido entonces, y durante muchos años más, por el Dr. Ventura Arjona, extraordinario neurocirujano y líder de un equipo en el que se integraban grandes profesionales de la neurocirugía con una inmensa inquietud científica y académica.

Entre ellos me gustaría destacar a las dos personas con las que más colaboré y de las que más aprendí y a los que tuve la suerte de codirigir muy activamente en sus tesis doctorales: El doctor José María Martín Linares, recientemente fallecido, y el Prof. Miguel Ángel Arráez, que muy pronto se convirtieron en dos grandes amigos.

Con el Dr. Martín Linares estudiamos, bajo la dirección del Prof. Díaz-Flores, desde un punto de vista óptico y ultraestructural, las alteraciones de los vasos sanguíneos en el estroma de las neoplasias neuroectodérmicas del SNC, el modo en el que se alteraba la barrera hemato-encefálica en estos tumores y su relación con la biopatología de los mismos y con el grado anaplásico y de malignidad que desarrollaban. Este trabajo, pionero en este campo, nos llevó a comprender y describir mejor el papel del estroma en estos tumores y el significado de los profundos trastornos vasculares que sufren en su desarrollo. **(Martín Linares, 1981)**

Quisiera hacer una pequeña digresión afectiva llegado este momento. A partir de nuestros primeros contactos profesionales el Dr. José María Martín Linares se convirtió en uno de mis grandes amigos granadinos. Me abrió la puerta de su casa, de su familia y de su corazón. Esto mismo había ocurrido ya con otros dos compañeros y grandísimos amigos de esta ciudad, a los que ya he mencionado: Esteban Rodríguez Ocaña, compañero de la carrera que, a través de su familia y de su persona, me ayudó a integrarme en esta ciudad y Raimundo García del Moral que, desde el inicio de mi residencia, cuando lo conocí, me incorporó a mí y a mi familia en la suya, me hizo sentirme siempre como en mi lugar de origen y me enseñó y abrió las puertas del alma granadina que haría mía, por suerte para mi mujer y mis hijos nacidos ya en esta maravillosa y única ciudad.

Esteban, Raimundo y José María han sido y son grandísimos profesionales de la medicina, que tuve la suerte de encontrar en este maravilloso camino granadino de mi profesión médica y universitaria, y que hicieron que nunca me sintiera aquí un extraño sino, por el contrario, un miembro más de sus familias y un granadino más enamorado de su tierra y de sus gentes. El valor de la amistad encontrada en el trabajo compartido, a través de la generosidad e inteligencia, y no siempre fácil entre compañeros, es uno de los mayores regalos que se pueden recibir en la vida.

Con el Prof. y Académico Miguel Ángel Arráez, tuve mi primer contacto cuando el aún era joven residente de neurocirugía, bajo la dirección del Dr. Arjona y, entre otros más, del Dr. Martín-Linares. Yo, entonces joven adjunto clínico, empecé a trabajar con él en el análisis de los factores morfológicos de pronóstico en los tumores astrocitarios malignos, que habría de ser el objeto de su tesis doctoral y que tuve el privilegio de dirigir en conjunción con mi querido compañero, profesor de bioestadística, el Prof. Jorge Bolaños (**Arráez, 1989; Arráez, Aguilar, O'Valle et al., 1989**). El análisis clínico-patológico de una amplia serie de estas neoplasias nos permitió aportar nuestra experiencia y nuestra visión a una nueva orientación que estaba surgiendo en los años 80 de la mano de las escuelas francesa y americanas de neuropatología quirúrgica, en especial en la dirigida por Peter Burger, entonces en la Universidad de Duke en Carolina del Norte. Esa visión pretendía incluir en el diagnóstico y pronóstico el análisis multivariante de factores independientes morfológicos y clínicos que determinaran la definición de la entidad tumoral a través de los mismos.

En esa misma línea estudiamos los gliomas no astrocitarios con la Dra. Matilde Bustos de Abajo (más tarde brillante investigadora en la Clínica Universitaria de Navarra y en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas), tratando de identificar en nuestras series de oligodendrogliomas y ependimomas los factores morfológicos y clínicos de valor pronóstico, tras análisis multivariante. Nuevamente se hallaron dos grupos clínico-patológicos diferentes en ambas entidades con muy diferente valor pronóstico, basándonos esencialmente en la intensidad de la celularidad, la anaplasia y la presencia de necrosis (**Bustos de Abajo, Aguilar Peña, Álvaro Naranjo et al., 1989**).

Con el Prof. Díaz-Flores y el Dr. Arjona publiqué mis primeros trabajos en el campo de las neoplasias del SNC, con importantes aportaciones en el ámbito de su ultraestructura. Así, estudiamos y publicamos la secuencia y valor biopatológico de los fenómenos degenerativos en los astrocitomas pilocíticos

(Aguilar, Díaz-Flores, Martos, García del Moral y Arjona, 1978); también la existencia del carácter bipotencial de los elementos indiferenciados en el meduloblastoma cerebeloso (Aguilar, Díaz-Flores, Arjona et al., 1978; Aguilar, Álvaro, Cámara, et al., 1989); las bases ultraestructurales de la secreción endocrina en el hemangioblastoma cerebeloso, este trabajo junto al Prof. Juan Linares (Linares, Díaz-Flores, Arjona, Aguilar y Lucas, 1978); asimismo, estudiamos la ultraestructura y naturaleza neoplásica del gangliocitoma displásico de cerebelo, junto a los Dres. Arjona, Aneiros y Hermenegildo Márquez (Arjona, Díaz-Flores, Aneiros, Aguilar y Márquez, 1979), este último precoz y desgraciadamente fallecido a causa de uno de los tumores cerebrales que él tanto había combatido. También fue objeto de nuestro estudio el componente de aspecto mesenquimal de los gliomas astrocíticos de alto grado (Díaz-Flores, Caballero, Sánchez, Aguilar y Martos, 1979), atribuido a un proceso de transformación sarcomatosa a partir de células de las paredes vasculares del estroma en estas neoplasias (Arjona, Aneiros, Linares, Aguilar, Díaz-Flores, 1977).

Muchas de estas aportaciones científicas formaron parte de mi tesis doctoral que, leída en julio de 1980, en el aula magna de nuestra Facultad, llevó por título: *“Estudio morfo-estructural de los tumores intraparenquimatosos primitivos de cerebelo y IV ventrículo. Análisis comparativo con similares neoplasias de otras localizaciones en el SNC”* (Aguilar, 1981). En aquel mismo acto y ante el mismo tribunal, también defendieron sus tesis doctorales mis queridos amigos y compañeros de residencia y de departamento los Profesores Raimundo García del Moral y Trinidad Caballero, con los que desde entonces siempre compartí afanes y trayectoria académica.

Otras publicaciones de base ultraestructural fueron el estudio del raro carcinoma de plexos coroideos, también en colaboración con el grupo de neurocirugía y, en esta ocasión, ya con la colaboración del Prof. Francisco Nogales, llegado al departamento como catedrático de Anatomía Patológica y jefe del mismo en el año 1981 (Aguilar, Martín-Linares, Aneiros, Arjona, Lara y Nogales, 1983).

VII. Aplicación de la inmunohistoquímica al diagnóstico anatomopatológico. Las células madre neoplásicas: un nuevo paradigma biopatológico

Con la incorporación del Prof. Nogales llegan también aires de internacionalización y nuevos paradigmas conceptuales, técnicos y diagnósticos a nuestro departamento. Las técnicas inmunohistoquímicas, de reciente incorporación al diagnóstico de rutina histopatológico en la década de los 80 del siglo pasado, se desarrollan en un nuevo laboratorio. Al mismo tiempo, de la mano del grupo de Patología de la Universidad de Colorado en Denver, dirigido por el Prof. Gordon Barry Pierce, quien por cierto había desarrollado en compañía de Paul Nakane las técnicas de peroxidasa-antiperoxidasa en la inmunohistoquímica moderna, llega un nuevo paradigma acerca del origen y significado biopatológico de las neoplasias malignas como caricatura de los procesos del desarrollo y de la renovación tisular (**Pierce y Dixon, 1959; Pierce, 1961; Kleinsmith y Pierce, 1964; Pierce, Aguilar Hood y Wells, 1984; Aguilar y Nogales, 1984**). Estas colaboraciones con el grupo de Denver nos llevan a desarrollar en Granada un moderno laboratorio experimental de cultivos celulares y de micromanipulación celular.

Atraído por esta nueva concepción oncológica y por la excelencia del grupo del Dr. Pierce, e impulsado y animado por el Prof. Nogales, realizo una estancia postdoctoral de dos años en Denver, tras la que me incorporo nuevamente al departamento para montar y dirigir ese nuevo laboratorio experimental donde aplico las técnicas de clonación y micromanipulación al estudio de las neoplasias neurogliales con el propósito de identificar índices de clonabilidad y proliferación en los gliomas malignos *in vitro*, así como la presencia de células madre neuroectodérmicas responsables de la proliferación y comportamiento de estas neoplasias y de su potencial capacidad de diferenciación inducida por sustancias exógenas.

En esa nueva aventura investigadora experimental me acompañan inicialmente, bajo la dirección del Prof. Nogales, el profesor Juan Aréchaga, más tarde catedrático en la Universidad del País Vasco, y un joven Prof. O'Valle, recientemente incorporado al laboratorio, al que tuve la oportunidad y la suerte de dirigir en su tesis doctoral, junto al Prof. Aneiros y el Prof. Osuna, y en la que se caracterizaron "in vitro" diversas líneas de melanoma y se ensayaron diferentes sustancias antineoplásicas (**O'Valle, Aneiros, Osuna, Aguilar, Navarro y Álvaro, 1988**). El Prof. O'Valle sería con el tiempo responsable de nuestro grupo de investigación y director del departamento universitario, al tiempo que brillante investigador altamente citado en nuestra especialidad. Irrumpiría también con fuerza en estos trabajos del laboratorio experimental el Prof. García del Moral,

trayendo de su mano, junto al Prof. O'Valle y al Dr. Antonio Pelegrina, las novedosas técnicas de citometría de flujo. En el desarrollo de los laboratorios de inmunohistoquímica y cultivos celulares tuvieron también un importantísimo papel, las tecnólogas María Dolores Rodríguez y Paqui Sáez, grandes profesionales y amigas, que aportaron su conocimiento, entusiasmo y calidad humana a la excelencia del mismo.

En el reciente campo de la inmunohistoquímica trabajamos el Dr. Miguel Cámara y yo tratando de identificar la presencia de marcadores de diferenciación en las neoplasias neurogliales para su potencial aplicación al diagnóstico y evaluación pronóstica de estos tumores. La proteína ácida gliofibrilar se demostró como el mejor marcador de diferenciación astrocitaria y su identificación y cuantificación en las neoplasias astrocitarias como un marcador de estirpe y diferenciación neoplásica. Los resultados de estos estudios, objeto de la tesis doctoral del Dr. Cámara, que tuve el placer y honor de codirigir, nos sirvieron de referencia constante en nuestro trabajo de patología diagnóstica (**Cámara, 1981; Cámara, Aguilar, López-Caballero et al., 1983**). El Dr. Miguel Cámara ha sido y es el mejor compañero posible; inteligente y excepcional patólogo, querido por todos, y uno de mis grandes y entrañables amigos en nuestro departamento. Junto a él la Dra. Mercedes Gómez, también permanente referente profesional y humano en el mismo, especialmente por su labor de formación de residentes quienes la han considerado siempre una auténtica maestra (**Gómez-Morales, Álvaro, Muñoz, et al., 1991**).

En el ámbito de la experimentación “in vitro” tuve igualmente la suerte de trabajar, en el curso de su tesis doctoral y como director de la misma, con el Dr. Tomás Álvaro, que realizó la residencia en nuestro departamento y como residente fue el primero en introducirse en el campo de la patología experimental (**Álvaro, 1989**). Ha sido patólogo jefe de servicio en el Hospital de Tortosa en Tarragona y a él debo un gran apoyo y una colaboración extraordinaria para poner en marcha las primeras experiencias in vitro con tumores gliales. Su gran capacidad de análisis científico y sus enormes cualidades humanas dejaron una profunda huella en nuestro departamento. Con él analizamos el índice de clonabilidad de tumores gliales humanos cultivados “in vitro”, procedentes de pacientes intervenidos en el Servicio del Hospital Virgen de las Nieves, y aislamos células troncales para inducir su desarrollo clonal y su potencial de diferenciación con diferentes sustancias y fármacos. Esas experiencias fueron comparadas con resultados obtenidos en la línea de glioma “C6”. Concluimos que los gliomas

malignos tienen un variable índice de clonabilidad, en relación con el porcentaje de células troncales presentes, que guarda relación con su potencial agresividad y que pueden evolucionar hacia la desdiferenciación y anaplasia progresivas, con presencia de un mayor índice de células troncales, o hacia una diferenciación astrocitaria mayor, paralela a un menor índice de agresividad, si se dan las condiciones ambientales y farmacológicas adecuadas en cultivo y tratadas con diversos agentes químicos (**Álvaro, 1989**).

De la mano del Dr. Álvaro y junto a, entre otros, el Dr. Hermenegildo Márquez, estudiamos inmunohistoquímicamente también algunas variantes de meningiomas desvelando su significado biopatológico y clínico (**Márquez, Díaz-Flores, Aguilar y Arjona, 1979; Álvaro, Aguilar, Aneiros, Arráez, Martín-Linares, Gómez-Morales y García del Moral, 1989; Álvaro, Gómez-Morales, Aguilar y Aneiros, 1990**), y profundizamos en el origen y bipotencialidad de los meduloblastomas como tumores embrionarios (**Aguilar, Álvaro, Cámara et al., 1989**). El estudio de los meningiomas, sus variantes y su diferente potencial biológico y clínico fue el objeto de la tesis doctoral que tuve la oportunidad de dirigir a la Dra. Isabel Ruiz; un estudio exhaustivo de correlación clínico-patológica en una amplia serie de estas importantes y frecuentes neoplasias (**Ruiz García, 1997**).

Un importante trabajo inmunohistoquímico, que configuró mi proyecto de investigación para el concurso-oposición a catedrático de universidad, fue la “determinación tisular y en cultivos celulares de la glicoproteína P-170 como expresión del fenómeno de multirresistencia a fármacos”, en el que, bajo la dirección de grupo del Prof. García del Moral, tuve el honor y el placer de trabajar con los Dres. Francisco O’Valle, Mariano Aguilar, Miguel Ángel Lucena, Javier López Hidalgo (actual director de la Unidad Provincial Interhospitalaria de Anatomía Patológica), María José Quesada, Pilar Lardelli, Miguel Andújar, César Ramírez, María Teresa Medina-Cano y Mercedes Gómez-Morales (**García del Moral, O’Valle, Andujar, et al., 1995**), con la colaboración del Prof. Francisco Revelles y la imprescindible ayuda de María Dolores Rodríguez y Francisca Sáez.

Un excelente modelo para entender y estudiar la capacidad de evolución y el potencial de diferenciación de las neoplasias neuroectodérmicas fueron los teratomas testiculares y ováricos, tanto en el tumor primario como en sus implantes gliales. El campo de las neoplasias de células germinales siempre fue de especial interés para mis maestros los Profes. Nogales en Granada y Gordon Barry

Pierce en Denver, campo en el que han sido reconocidos expertos mundiales. Con el Dr. Nogales tuve la oportunidad de realizar un capítulo de revisión en el clásico libro de teratomas de Ivan Damjanov dedicado específicamente al estudio del tejido neural en teratomas humanos **(Nogales y Aguilar, en Damjanov, Knowles y Solter, 1983)**, así como de estudiar la presencia de proliferación vascular en implantes peritoneales gliales diferenciados a partir de teratomas inmaduros primarios de ovario **(Nogales y Aguilar, 2002)**. En ambos trabajos describimos la posibilidad de evolución en estas neoplasias del componente neuroglial inmaduro hacia tejidos bien diferenciados de nula agresividad biológica, al igual que puede ocurrir de forma espontánea en algunos neuroblastomas periféricos de la infancia.

Nuestros hallazgos coincidían con los conceptos desarrollados por Pierce y colaboradores en sus trabajos experimentales acerca del potencial de diferenciación y de la posibilidad de reversión de la malignidad en los teratocarcinomas embrionarios murinos; trabajos en los que tuve la oportunidad de colaborar directamente durante mi estancia postdoctoral en Denver trabajando en su grupo en modelos de control embriológico del carcinoma **(Pierce, Aguilar, Hood y Wells, 1984)**.

El grupo de Pierce y nosotros mismos pudimos demostrar que, en condiciones ambientales adecuadas, estas neoplasias altamente agresivas pueden revertir su malignidad, transformándose en tejidos neoplásicos maduros y bien diferenciados carentes de agresividad biológica y, a veces incluso, con capacidad de comportamiento equiparable al de un tejido embrionario normal **(Kleinsmith y Pierce, 1964)**

A pesar de los avances aportados por la microscopía electrónica primero, en las décadas de los 60 y 70, y la inmunohistoquímica y los cultivos celulares después, en las de los 80 y 90, en la identificación y definición de entidades neoplásicas nuevas entre los tumores neuroectodérmicos del SNC, el paradigma morfológico diagnóstico permanece inalterable durante todo el siglo pasado en el campo de la neuropatología tumoral. Los criterios puramente histológicos, histogenéticos y citológicos de malignidad, acompañan a los topográficos y clínicos en la clasificación de estas neoplasias. Los avances en el campo de la biología molecular deberían esperar al nuevo siglo para comenzar a tener un papel determinante en la definición de entidades y en la organización de las clasificaciones.

VIII. La genómica irrumpe en el estudio del cáncer

A pesar de que la tercera edición de la clasificación de la OMS, dirigida por **Klehiues y Cavenee** y publicada en el año **2000**, lleva por título “Patología y genética de los tumores del sistema nervioso”, los hallazgos moleculares no influyen aún en los criterios de definición y clasificación de entidades tumorales. En esta ocasión, siete años después de la segunda edición de los llamados libros azules, se mantiene la clasificación de 1993 con algunos añadidos, tales como la incorporación de las nuevas entidades descritas en la última década del siglo, y a las que nos referiremos más tarde.

Toda la segunda mitad del siglo XX fue el tiempo de la genética molecular a partir del descubrimiento de la doble hélice del ADN en 1953 por Watson y Crick (**Watson y Crick, 1953**). El desciframiento del código genético, las tecnologías del ADN recombinante, la secuenciación del ADN, el desarrollo de la tecnología de la PCR, la secuenciación del genoma humano, como gran cierre del siglo, suponen los grandes avances de la biología molecular en la segunda mitad del siglo XX.

Pero, en cuanto a la biología molecular del cáncer se refiere, es el descubrimiento de los oncogenes el punto de inflexión que permite la revolución molecular del último cuarto del siglo XX. Primero, los avances sobre oncogenes víricos que, tras el descubrimiento de su origen celular en la década de los 70, les vale a Michael Bishop y Harold Varmus el premio Nóbel en 1989 (**Stehelin, Varmus, Bishop y Vogt, 1976**); más tarde, el descubrimiento de los oncogenes celulares en los primeros 80 y sus mecanismos de activación independientes de los virus, que deberían, en mi opinión, haberle valido igualmente el Nóbel a Robert Weinberg (**Shih y Weinberg, 1982; Tabin, Bradley, Bargman, Weinberg et al., 1982**), Geoffrey Cooper, (**Der, Krontiris y Cooper, 1982**), Michael Wigler (**Goldfarb, Shimizu, Perucho y Wigler, 1982; Taparowsky, Suard, Fasano, Shimizu, Goldfarb y Wigler, 1982**) y Mariano Barbacid (**Reddy, Reynolds, Santos y Barbacid, 1982; Santos, Tronick, Aaronson, Pulciani y Barbacid, 1982**). Finalmente, la identificación de los genes supresores de tumor, también por el grupo de Weinberg (**Friend, Bernards, Rogelj, Weinberg, et al., 1986**), completan las bases del conocimiento molecular de la transformación neoplásica.

Todo había empezado a principios del siglo XX cuando Sir Peyton Rous describió la producción de un tumor en aves originado tras la inoculación, desde otro tumor similar, de filtrados libres de células en los animales de experimentación,

transmitiendo así una neoplasia mesenquimal conocida desde entonces como sarcoma de Rous (**Rous, 1910; Rous, 1911**) y producida por un virus que habría de llevar su nombre y en el que habría de aislarse el primer oncogén viral estudiado, el SRC-V gen.

Un siglo más tarde, en 2005, Francis Collins, uno de los padres del descubrimiento del genoma humano, proclama: *“Este es el momento adecuado para dedicar toda la fuerza de la genómica al cáncer”* y, con los auspicios del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, lanza el programa “Atlas del genoma del cáncer” (TCGA), que durante 9 años debería realizar de modo colaborativo el mapeo genético de 50 tipos de cáncer, analizando trastornos moleculares en 2000 genes alterados, e invirtiendo 1125 millones de euros. La primera secuenciación completa de un genoma tumoral se publica en 2006 para un cáncer de mama y otro colorrectal (SJOBLOM).

En el año 2018 se publicó, en la revista “Cell”, un artículo con la identificación de 299 genes “driver”, obtenidos de 33 proyectos del “Atlas del Genoma del Cáncer” tras la secuenciación y análisis de más de 11000 tumores, que se encuentran presentes y activos en las neoplasias malignas, como responsables de su proceso de transformación (**Bailey, Tokheim, Porta-Pardo, et al., 2018**).

En el 2020 se ha conocido una ampliación de estos resultados (**International Cancer Genome Consortium/The Cancer Genome Atlas -CGT/TCGA-Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes -PCAWG-Consortium**) tras la secuenciación completa de 38 tipos de tumores en 2658 casos de neoplasias malignas. Se concluye que, por término medio, los genomas de las células cancerosas contienen cuatro o cinco mutaciones conductoras (“drivers”), aunque en el 5% de los casos no se identifica ninguna de este tipo, lo que sugiere que la investigación al respecto aún no se ha completado.

Los cruciales años 80 del siglo pasado para el conocimiento de los oncogenes celulares y sus mecanismos de acción coincidieron con mi estancia postdoctoral en la Universidad de Colorado en Denver en el Departamento de Patología, donde trabajaba Erikson, un virólogo molecular descubridor de la función de la proteína que codificaba el SRC-V gen del virus del sarcoma de Rous y que resultó ser una proteína con función tirosin-kinasa (**Collett, Brugge y Erickson, 1978; Collett, Erickson y Erickson, 1979**), lo que abrió las puertas al conocimiento de la función de este gen y le valió propuestas firmes aunque sin éxito para el Nóbel. Estas propuestas fueron acogidas en el Departamento con enorme

entusiasmo, pues ya eran tres los componentes del mismo propuestos para tan importante galardón: el citado virólogo Erickson; Paul Nakane, por sus descubrimientos de la inmunoperoxidasa y sus aplicaciones a la inmunohistoquímica moderna (**Nakane y Pierce, 1966**), y mi jefe entonces y maestro Gordon Barry Pierce, creador de la teoría de las células madre neoplásicas (**Pierce, 1961; Pierce, 1974; Pierce y Jonhson, 1971; Pierce, Nakane y Martínez-Hernández, 1977; Pierce, Nakane y Mazurkiewicz, 1973; Pierce y Wallace, 1971**).

IX. La biología molecular en el diagnóstico anatomopatológico de los tumores del sistema nervioso central

Volviendo ya a nuestro departamento de la Universidad de Granada, en los años 90 la llegada a la dirección del Prof. Raimundo García del Moral supuso un nuevo impulso al desarrollo del mismo. En concreto, junto a los laboratorios de inmunohistoquímica, cultivos celulares, micromanipulación y citometría de flujo, se puso en marcha un nuevo laboratorio de biología molecular que habría de suponer otro importante salto cualitativo en nuestra investigaciones y práctica diagnóstica.

En sus inicios, en el año 1995, tuvo un papel importantísimo, como iniciadora y coordinadora, la Dra. Asunción Olmo (médico y biólogo molecular) que, procedente del Instituto López Neyra del CSIC donde había realizado su tesis doctoral, se incorpora a nuestro grupo para poner en marcha las técnicas moleculares. Con la colaboración del Prof. Mariano Aguilar, recién reincorporado desde Basilea (Suiza) donde había trabajado tres años en un importante contrato postdoctoral, del joven entonces Dr. Francisco Arrebola y la de otros jóvenes doctorandos y residentes como Isabel Ruiz, César Ramírez, María Eugenia Reguero, Marina Higuera, Belén Espigares, Morella Guillén, Esther Vergara, se consigue el pleno funcionamiento del laboratorio que perdura hasta este momento extendido a la Unidad Provincial Interhospitalaria de Anatomía Patológica, con sede en el Hospital Universitario “Clínico San Cecilio”, dirigido actualmente por el Dr. Javier López Hidalgo que fue también becario y doctorando en nuestro departamento en aquellos pioneros años; es en este laboratorio hospitalario del Clínico San Cecilio donde actualmente se realizan las técnicas de secuenciación tumoral de última generación.

Junto al laboratorio de biología molecular, el Prof. García del Moral desarrolla en paralelo un estabulario de animales de la mano de la Dra. María José García Chicano que permite el desarrollo de líneas de experimentación “in vivo” con numerosos proyectos aplicados al campo de la nefropatología (**García del Moral, O’Valle, Andújar et al., 1995**) y el trasplante renal (**Vergara, Gómez-Morales, Osuna, et al., 1998**), que se ven beneficiados por los importantes desarrollos realizados en nuestro grupo en esos años en el campo de la morfometría y el análisis de imagen anatomopatológico por el Dr. Marco Maseroli (**Masseroli, O’Valle, , Andújar et al.,1998; Masseroli, Caballero, O’Valle, et al., 2000**)

Regresando al ámbito de la neuropatología tumoral, 2008 resulta crucial para el desarrollo de la biología molecular aplicada a este campo. En ese mismo año salen a la luz dos publicaciones históricamente muy trascendentes; por un lado, Parsons et al. publican en Science el hallazgo de las mutaciones IDH1 e IDH2 en los gliomas infiltrantes difusos del adulto en los hemisferios cerebrales, que habría de modificar las clasificaciones vigentes y el sentido pronóstico y predictivo de estas neoplasias y que, desde entonces, constituyen un marcador esencial en el estudio y evaluación de las mismas (**Parsons, Jones, Zhang, et al., 2008**); por otra parte, en el contexto de los estudios para confeccionar el Atlas del Genoma del Cáncer, se publica en Nature, ese mismo año, el genoma completo del Glioblastoma Multiforme y sus subtipos moleculares con valor clínicopatológico, lo que tiene amplia repercusión en la prensa generalista como un avance científico de enorme trascendencia (**Cancer Genome Atlas Research Network, 2008**).

Previamente, en 1994 (**Reifenberger J, Reifenberger G, Liu, et al., 1994**) habían identificado el papel de la codeleción 1p/19q en oligodendrogliomas como marcador diagnóstico, pronóstico y de predicción de respuesta terapéutica (**Cairncross, Ueki, Zlatescu, et al., 1998**).

A partir de ese momento será imposible seguir clasificando y diagnosticando estas neoplasias y, lo que es más importante, hacer la evaluación pronóstica y predictiva y, por tanto, el tratamiento de estos tumores, sin preguntarse por sus trastornos moleculares.

Estos trastornos moleculares en gliomas habían sido inicialmente estudiados en la década de los 90 del siglo pasado a propósito de la diferenciación de los diferentes tipos de glioblastomas multiformes y de gliomas astrocíticos difusos de hemisferios cerebrales en el adulto. Así, el grupo de Louis, en Harvard, con von Deimling y colaboradores en 1992, publican los primeros hallazgos con respecto

a las alteraciones del gen p53 y del gen del EGFR en glioblastomas, así como la biología molecular pionera en los tumores astrocíticos (**von Deimling, Eibl, Ohgaki, et al., 1992; Louis, von Deimling, Chung, et al., 1993; Ohgaki, Eibl, Reichel, et al. 1993; von Deimling, von Ammon, Schoenfeld, et al., 1993; Rubio, Von Deimling, Yandell, et al., 1993; von Deimling, Louis y Wiestler, 1995; Ueki, Ono, Henson, et al., 1996**), abriendo así camino, en los primeros 90, a los avances moleculares en astrocitomas y oligodendrogliomas.

Estos primeros avances en la biología molecular de estas neoplasias han sido resumidos por Louis (**Jansen, Yip y Louis, 2010**), patólogo jefe en el Massachusetts General Hospital y Professor en Harvard, líder mundial en este campo y editor principal de los últimos libros azules de la OMS, en 2007, 2016 y 2021 (**Louis, Ohgaki, Wiestler, et al., 2007; Louis, Ohgaki, Wiestler, et al. 2016; WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours, 2021**).

En 2014, en una reunión realizada en Haarlem (Países Bajos) bajo los auspicios de la Sociedad Internacional de Neuropatología, se establecieron los criterios generales acerca de la incorporación de los hallazgos moleculares en el diagnóstico de los tumores cerebrales (**Louis, Perry y Burger, 2014**).

En 2015 se publica en el New England Journal of Medicine por Brat et al, y en el contexto de la investigación en red del atlas del genoma del cáncer, los resultados del análisis integrado del genoma de los gliomas difusos de bajo grado (**The Cancer Genome Atlas Research Network, 2015**).

X. Avances diagnósticos en las clasificaciones de los tumores del SNC en las sucesivas ediciones de los libros de la OMS del siglo pasado y en la transición al siglo XXI

La OMS en 1979 (**Zülch, 1979**) había establecido 20 categorías de neoplasias del tejido neuroepitelial en el SNC, sin contar los de localizaciones especiales (pineal y plexos coroideos). Incluyó el astroblastoma en los tumores astrocíticos, el oligoastrocitoma en los tumores de la oligodendroglía, el neuroblastoma en los neuronales, el glioblastoma en los tumores embrionarios y poco diferenciados y, entre estos últimos, el espongioblastoma polar primitivo, el meduloblastoma, el meduloepitelioma y la “gliomatosis cerebri”.

La OMS en 1993 (**Kleihues, Burger y Scheithauer, 1993**) establecía 29 entidades sin tumores de pineal ni plexos. Incluye ya el glioblastoma en los astrocíticos y empieza a diferenciar entre gliomas difusos y circunscritos. Incluye nuevas entidades: Xantastrocitoma pleomórfico (**Kepes, Rubistein y Eng, 1979**), Neurocitoma central (**Figarella-Branger, Pellicier, Daumas-Duport, et al., 1992**), Tumor neuroepitelial disembrionoplásico (**Daumas-Duport, Scheithauer, Chodkiewicz, 1988**), y Ganglioglioma infantil desmoplásico (**Taratuto, Monges, Lylyk, et al., 1984; Vandenberg, May, Rubinstein, et al., 1987**). Asimismo, abre un apartado independiente para los tumores mixtos oligoastrocitarios de bajo grado y anaplásicos. En el grupo de neoplasias de origen incierto incluye el Astroblastoma, Espongioblastoma polar y Gliomatosis cerebri. Por otra parte, compara y discute los diferentes sistemas de grados (Ringertz, Zülch, Daumas-Duport y Kernohan). Entre los embrionarios mantiene el concepto de PNET (Tumor neuroectodérmico primitivo) como denominación genérica para embrionarios supratentoriales (neuroblastoma), además del meduloepitelioma, meduloblastoma y ependimoblastoma. Introduce subtipos de meningiomas. Elimina el sarcoma monstruocelular. Finalmente, añade el paraganglioma de filum terminale (**Sonneland, Scheithauer, LeChago, et al., 1986**).

La OMS en el año 2000 (**Kleihues y Cavenee, 2000**) establece 30 categorías de tumores neuroepiteliales centrales, sin incluir los de localizaciones especiales como pineal ni plexos coroideos. Llama al astrocitoma de bajo grado astrocitoma difuso grado II e incluye criterios moleculares de separación entre el glioblastoma primario y secundario. Al mismo tiempo, establece la delección 1p/19q para los oligodendrogliomas con buena respuesta terapéutica, e incluye nuevas entidades: Glioma cordoide de III ventrículo (**Brat, Scheithauer, Staugaitis, et al., 1998**) como tumor de origen incierto, y liponeurocitoma de cerebelo (**Giungaspero, Cenacchi, Roncaroli, et al., 1996**). Entre los embrionarios añade el tumor teratoide/rabdoide atípico (**Rorke, Packer, Biegel, 1996**). Desaparece de la clasificación el espongioblastoma polar y se añade el tumor del parénquima pineal de diferenciación intermedia (**Jouvet, Saint-Pierre, Fauchon, et al., 2000**) y el perineurioma (**Giannini, Scheithauer, Jenkins, et al., 1997; Hirose, Scheithauer y Sano, 1998**).

Pero antes de la entrada con fuerza de la genómica en el diagnóstico de los tumores del SNC en el presente siglo, se publica en 2007 la cuarta edición de los libros azules de la OMS para este campo. Coordinan la edición en esta ocasión:

Louis, Oghaki, Wiestler, Cavenee, Burger, Jouvett, Scheithauer y Kleihues (**Louis, Ohgaki, Wiestler, 2007**).

Aunque en esta edición se incluyen algunos perfiles genéticos, al igual que en la tercera de 2000, los criterios de nomenclatura y clasificación siguen siendo completamente morfológicos y clínicos. En ella se distingue entre entidades clínico-patológicas, variantes de una misma entidad con valor clínico y patrones diferenciales puramente histológicos. En total se incluyen 35 entidades diferentes entre las neoplasias neuroepiteliales, sin considerar las de localizaciones especiales tales como la hipófisis, plexos coroideos y glándula pineal. Son cinco más que en la clasificación del año 2000, correspondiente a la tercera edición.

Se incluyen como entidades nuevas: El glioma angiocéntrico (**Lellouch-Tubiana, Boddaert, Bourgeois, et al., 2005**), el neurocitoma extraventricular, el tumor glioneuronal papilar (**Komori, Scheithauer, Anthony, et al., 1998**), y el tumor glioneuronal formador de rosetas del IV ventrículo (**Komori Scheithauer, Hirose, et al., 2002**). Junto a ellos se incluye por primera vez el tumor papilar de la región pineal (**Jouvett, Fauchon, Libersky, et al., 2003; Jouvett, Saint-Pierre, Fauchon, et al. 2000**), el papiloma de plexos coroideos atípico (**Jeibmann, Hasselblat, Gerss et al., 2006**) el pituitoma de neurohipófisis (**Brat, Scheithauer, Staugatis, et al., 2000**) y el oncocitoma de células fusiformes de adenohipófisis (**Romaroli, 2002**).

En esta cuarta edición de la OMS se siguen diferenciando en dos grupos distintos, por un lado, los tumores astrocíticos, que incluyen el glioblastoma y la gliomatosis cerebri, y, por otro, los oligodendrogiales benignos y malignos. En un tercer apartado los llamados tumores oligoastrocitarios benignos y malignos.

Asimismo, se mantiene el concepto de tumor neuroectodérmico primitivo del SNC que incluye a todos los tumores embrionarios con excepción del meduloblastoma y del tumor teratoide/rabdoide atípico.

En cuanto a nuevas variantes de una entidad definida se incorporan el astrocitoma pilomixioide (**Tihan, Fisher, Kepner, et al., 1999**) y los meduloblastomas anaplásicos (**Giangaspero, Rigobello, Badiali, et al., 1992**) y de extensa nodularidad (**Giangaspero, Perilongo, Fondelli, et al., 1999**).

Como podemos apreciar por lo anteriormente dicho, en el año 2007 de nuestro siglo, y para estas neoplasias neuroepiteliales del SNC, aún no se ha dado el gran

salto esperado hacia una nueva clasificación en la que los avances moleculares pasen a ser esenciales en la conceptualización de estos tumores.

XI. Clasificaciones moleculares integradas en la era postgenoma

No obstante, los acontecimientos se están precipitando de tal manera que muy pronto habrá que acudir a un nuevo libro de la OMS en 2016, considerado como cuarta edición revisada, que dé cabida a los grandes descubrimientos publicados y que dará entrada a un cambio de paradigma que habrá de consolidarse hasta nuestros días.

Este cambio de paradigma se fraguará en el nuevo siglo XXI en la llamada “era postgenoma”, tras la publicación en el 2000 en la revista Nature de los trabajos independientes del consorcio internacional para la secuenciación del genoma humano, liderado por Francis Collins (**International Human Genome Sequencing Consortium, 2001 a y b**) y, por otra parte, en Science, el artículo encabezado por Venter, fruto del trabajo en el ámbito de la iniciativa privada (**Venter, Adams, Myers, et al., 2001**).

Dos años más tarde, en noviembre de 2002, Guttmacher y el propio Collins (que aún espera un merecido en mi opinión premio Nóbel), publican en New England Journal of Medicine un artículo titulado “Genomic Medicine- a primer” (**Guttmacher y Collins, 2002**) que es comentado en una editorial del mismo número de la revista por el Nobel Harold Varmus con el nombre de “Getting ready for Gene-Based Medicine” (**Varmus, 2002**). Es el pistoletazo de salida para la nueva era de la medicina genómica y que irá adoptando en los siguientes años sucesivas denominaciones y adaptaciones concretas.

El término medicina genómica compartirá pronto protagonismo con el de “Medicina personalizada” (**Millenson et al. 2006; Jorgensen, 2008**) en la que deben integrarse datos clínicos y moleculares. Aunque este término hace fortuna en la opinión pública y en medios profesionales, dado que tiende a confundirse con la necesidad de atender de un modo individualizado y personal a cada paciente, especialmente en el ámbito de la medicina primaria o de familia, pronto habrá de dar paso a otra serie de denominaciones entre las que se cuentan: la de medicina estratificada (**Trusheim, Berndt y Douglas, 2007**), que pide tener en cuenta en el diagnóstico y tratamiento médicos los biomarcadores, diagnóstico molecular y respuesta a fármacos; medicina P4 (**Hood, Rowen, Galas et al.,**

2008; Galas y Hood, 2009), que exige tener en cuenta de un modo conjunto datos preventivos, predictivos, personalizados y participativos y, finalmente, en 2011, medicina de precisión que, en un informe de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos, propone establecer como línea de futuro una taxonomía molecular de las enfermedades que tenga en cuenta no solo marcadores diagnósticos, sino también pronósticos y predictivos de riesgo de enfermedad y de respuesta terapéutica (**National Research Council, 2011**).

Todos estos términos (medicina estratificada, medicina P4 y medicina de precisión o precisa) podrían englobarse en el más amplio de medicina personalizada o individualizada; pero es el de medicina de precisión o medicina personalizada de precisión el que tiene mayor fortuna, siendo en la actualidad el que hace referencia a la utilización individualizada de los avances y conocimientos moleculares en genómica, epigenómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica en la prevención, diagnóstico, establecimiento del pronóstico y tratamiento, así como de predicción de respuesta terapéutica en las enfermedades.

Es en su aplicación al Cáncer (la oncogenómica u oncología de precisión) donde el nuevo paradigma médico de la medicina de precisión se abre paso más fácilmente ya que, en este campo de la mano de la biología y genética molecular junto a la bioinformática, se han producido avances que han permitido poner en práctica la nueva concepción en el ejercicio científico y profesional de la medicina, basados en que cada cáncer tiene su propia condición y firma genética.

Al finalizar la primera década del presente siglo, una nueva editorial en el *New England Journal of Medicine*, también firmada por Varmus (**Varmus, 2010**), vuelve a revisar los avances de la era posgenoma en el campo de la medicina. En el mismo número de la revista *Feero*, Guttmacher y Collins publican un artículo de revisión titulado *Genomic Medicine- An Updated Primer* (**Ferro, Guttmacher y Collins, 2010**). En ambas publicaciones se hace hincapié en lo lejos que aún se estaba en 2010 de generalizarse las rutinas de la medicina de precisión. Tan solo, enfatiza Varmus, se han podido desarrollar algunos tratamientos específicos, basados en la genómica, para algunos pocos tipos de cáncer, así como conocerse algunos marcadores genéticos predictores de respuestas terapéuticas frente a fármacos; todo ello junto a escasas terapias para algunos trastornos mendelianos, la predicción genómica del riesgo de padecer cáncer, así como la detección de la progresión de la enfermedad configuran el aún escaso bagaje de aplicaciones prácticas en la era postgenoma.

Para dar un fuerte impulso a la Medicina de Precisión el presidente Obama propone en 2015 una nueva iniciativa que “*ayude a acelerar el progreso hacia una nueva era*”. Esta iniciativa es comentada por Collins y Varmus en un artículo de perspectivas al respecto en el New England (**Collins y Varmus, 2015**), celebrando el plan que se pone en marcha, con una importante financiación en una fase inicial, y con proyectos específicos basados en cohortes de pacientes e individuos voluntarios.

La clasificación de la OMS para los tumores del SNC del año 2016, que se publica, en un nuevo libro azul, como una revisión y actualización de la cuarta edición del 2007, sin atreverse aún a denominarse quinta edición, opta por la denominación de “clasificación integrada”, ya que, tanto en la nomenclatura como en la clasificación en sí, usa, por primera vez, parámetros tanto moleculares como morfológicos (**Louis, Ohgaki, Wiestler, et al., 2016**).

Sus editores, entre los que se encuentran nuevamente Louis de Harvard y Perry de la Universidad de California en San Francisco, encabezados nuevamente por Louis, optan por definir las entidades en función de sus trastornos moleculares, en un contexto global de clasificación aún de corte morfológico e histogenético. (**Louis, Perry, Reifenberger, et al., 2016**).

En esta ocasión, la OMS opta por una definición molecular de entidades tumorales, algo que solo se había atrevido a hacer, hasta entonces, para los tumores de estirpe hematopoyética y linfoide, auténtica avanzadilla para el estudio genético y molecular de las neoplasias.

En esta clasificación se crea un grupo general único de tumores gliales difusos tanto astrocíticos como oligodendrogiales. Dentro del mismo se definen molecularmente el astrocitoma difuso IDH-mutante frente al astrocitoma difuso wild-type; el astrocitoma anaplásico IDH-mutante frente al wild-type; así como el glioblastoma IDH-mutante frente al glioblastoma IDH wild-type.

Al mismo tiempo y en este mismo grupo se incluyen el oligodendroglioma IDH-mutante y 1p/19q deleciónado y el oligodendroglioma anaplásico IDH-mutante y 1p/19q deleciónado. Otra nueva entidad de este grupo, molecularmente definida, es el glioma difuso de la línea media H3 K27M-mutante (**Lewis, Müller, Koletsky, et al. 2013**). Aunque se mantiene en la clasificación, se desaconseja vivamente el uso de oligoastrocitoma y oligoastrocitoma anaplásico, por entender

que la mayor parte de las neoplasias así clasificadas no son sino astrocitomas u oligodendrogliomas.

A los astrocitomas macroscópicamente circunscritos se les llama “otros tumores astrocíticos”. Y entre los “otros gliomas” se incluyen el astroblastoma, el glioma cordoide del III ventrículo y el glioma angiocéntrico.

La otra gran aportación novedosa es la incorporación a la clasificación de los meduloblastomas genéticamente definidos con cuatro variantes: el WNT-activado, el SHH-activado y TP53-mutante, el SHH-activado y TP53 wild-type y el meduloblastoma no WNT y no SHH activados con dos subgrupos 3 y 4 (**Taylor, Northcott, Korshunov, et al., 2012**). Estas variantes moleculares conviven aún en la clasificación con los meduloblastomas histológicamente definidos, estableciéndose correlaciones entre ambos bloques.

Otras nuevas entidades de base molecular (combinada) incorporadas en la clasificación de 2016 son el tumor embrionario con rosetas en multicapas C19MC-alterado (**Kleinman, Gerges, Papillon-Cavanagh, et al., 2014**) y el ependimoma RELA fusión- positivo (**Parker, Mohankumar, Punchihewa, et al., 2014**); y también nuevas, aunque morfológicamente definidas, el tumor glioneuronal leptomeníngeo difuso (**Rodríguez, Perry, Roseblum, et al., 2012**), el xantoastrocitoma pleomórfico anaplásico (**Ida, Rodríguez, Burger et al., 2015**) y la variante de glioblastoma tipo epitelióide (**Rodríguez, Scheithauer, Giannini, et al., 2008**).

Se eliminan de la clasificación algunas entidades presentes en ediciones previas como son la “gliomatosis cerebri”, las variantes de astrocitoma protoplásmico y fibrilar y el ependimoma celular.

En esta revisión de la cuarta edición de la OMS (quinta de los libros azules) se opta, como ya he dicho, por una clasificación “integrada”, molecular y morfológica, que dará paso muy pronto a la actual clasificación de 2021 (quinta edición), en la que la medicina y, por tanto, la patología, llamada estratificada, dentro del concepto más global de la medicina personalizada/de precisión, se abrirá camino definitivamente y, por consiguiente, también la nueva conceptualización patológica de la nomenclatura y la clasificación de las neoplasias del SNC de corte molecular.

XII. Clasificación híbrida, morfológica y molecular, con nomenclatura molecular y diagnóstico estratificado: una “nueva era”

Efectivamente, es en el año 2021 cuando se edita y sale a la luz el nuevo y último libro de la OMS de clasificación de tumores del SNC (CNS5). Se trata de la quinta edición, aunque corresponde al sexto libro azul, ya que el quinto, como ya he dicho, se conoció como cuarta edición revisada. Es editado por Louis, Perry, Wesseling y nueve autores más; Louis y Perry ya habían editado el anterior libro (cuarta edición revisada) y siguen liderando, desde Estados Unidos y desde ambas costas, esta nueva edición (**WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central Nervous System Tumours, 2021**).

Este libro “azul” avanza y desarrolla la conceptualización molecular de estas neoplasias estableciendo, de un modo amplio e irreversible, una nomenclatura, unas definiciones y una clasificación donde los parámetros moleculares son determinantes de las mismas.

No obstante, la taxonomía es híbrida, manteniendo el concepto de diagnóstico integrado con datos moleculares y morfológicos, bajo un paraguas formal de lo que se denomina “diagnóstico estratificado” en cuatro niveles independientes: el primero es el propio diagnóstico integrado que da nombre a los diferentes tipos que establece la nueva clasificación; el segundo nivel es el diagnóstico histológico convencional del tipo tumoral, que definen exclusivamente los parámetros microscópicos; el tercer nivel lo constituye el grado de malignidad, que viene definido del 1 al 4 con números arábigos, tanto por criterios morfológicos como moleculares, y el cuarto nivel es la información molecular pormenorizada, siguiendo las recomendaciones del consorcio para informe molecular y aproximaciones prácticas a la taxonomía de los tumores del sistema nervioso central (cIMPACT-NOW update 6) que se establecen en el meeting de Utrecht de 2020 (**Louis, Wesseling, Aldape, et al., 2020**).

Los cambios moleculares que se incluyen con utilidad clínico-patológica abarcan trastornos genéticos moleculares, alteraciones en las vías metabólicas intracelulares, firmas moleculares tumorales y, por primera vez, perfiles del metiloma del ADN.

Cuando por las características del laboratorio de anatomía patológica no se pueden incluir datos moleculares, el tumor puede ser clasificado con el término NOS, añadido a la definición morfológica (*Not Otherwise Specified*/No especificado

de otra forma). Se utiliza el término NEC (*Not Elsewhere Classified*/No clasificado en otra parte) cuando no hay concordancia entre los datos histológicos y moleculares o cuando no hay una clara definición de estos últimos.

En la clasificación del 2021 se establece un primer gran grupo de neoplasias que engloba los tumores gliales, glioneuronales y neuronales divididos en seis subgrupos. El primero de estos últimos corresponde a los gliomas difusos de tipo adulto tanto astrocitarios como oligodendrogliales definidos por sus marcadores moleculares; incluye el astrocitoma IDH-mutante con tres grados de malignidad del 2 al 4, el oligodendroglioma IDH-mutante y 1p/19q deleciónado de grado 2 o 3 y, finalmente, el glioblastoma IDH-wildtype de grado 4, desapareciendo de la clasificación el glioblastoma IDH-mutante. Un segundo subgrupo engloba a los gliomas difusos pediátricos de bajo grado, que está compuesto por cuatro tipos y que incluye entre ellos al glioma angiocéntrico (**Wang, Tihan, Rojiani, et al., 2005**) y que define a las entidades por su perfil molecular. El tercer subgrupo corresponde a los gliomas difusos pediátricos de alto grado con cuatro tipos definidos igualmente por sus rasgos moleculares. Finalmente, y por lo que a los gliomas se refiere, se encuentra el subgrupo de los gliomas astrocíticos circunscritos con seis entidades entre las que están, junto a los conocidos astrocitoma pilocítico, xantastrocitoma pleomórfico y astrocitoma subependimario de células gigantes, el astrocitoma de alto grado con hechos piloides (**Reinhardt, Stichel, Schrimpf, et al., 2018**), el glioma cordoide (**Brat, Scheithauer, Staugatis, et al., 1988**) y llamativamente el astroblastoma MN1-alterado (**Sturm, Orr, Toprak, et al., 2016; Hirose, Nobusawa, Sugiyama, et al., 2018**), que sale del ámbito de las neoplasias de origen desconocido tras identificarse su marcador molecular. Como podemos ver, vuelve a cobrar importancia en la clasificación de los gliomas la edad y el tipo macroscópico circunscrito o difuso de la mano esta vez de sus marcadores moleculares.

En cuanto al subgrupo de los tumores ependimarios, también se clasifican en nueve tipos según, primero, su localización supratentorial, de fosa posterior o espinal, seguidos por sus características moleculares específicas; junto a ellos el ependimoma mixopapilar y el subependimoma.

El subgrupo de tumores glioneuronales y neuronales agrupa a trece entidades entre las que se encuentran tres nuevas: el tumor glioneuronal difuso con hechos similares al oligo y con agrupaciones de núcleos (**Capper, Jones, Sill, et al., 2018**), el tumor glioneuronal mixoide (**Chan, Fang, Gan, et al., 2019; Lucas,**

Villanueva-Meyer, Whipple, et al., 2020) y el tumor glioneuronal vacuolizante y multinodular (**Huse, Edgar, Halliday, et al., 2013**).

En el grupo de los tumores neuroepiteliales embrionarios se mantiene el subgrupo de los meduloblastomas tanto genética como histológicamente definidos con sus correspondientes correlaciones; entre los molecularmente definidos los cuatro tipos ya conocidos desde la clasificación de 2006. Junto a los meduloblastomas, se incluyen también en este grupo el tumor teratoide/rabdoide atípico, el tumor embrionario con rosetas en multicapas con diferentes subtipos moleculares y tres nuevas entidades como son el tumor neuroepitelial cribiforme (**Hasselblatt, Oyen, Gesks, et al., 2009; Gessi, Japp, Dreschmann, et al., 2015**), el neuroblastoma del SNC FOX R2-activado (**Sturm, Orr, Topraak, et al., 2016**) y el tumor del SNC con duplicación interna en tándem BCOR (**Appay, Macagno, Padovani, et al., 2017**); finalmente, en este grupo se mantiene la denominación de tumor embrionario para otras neoplasias pobremente definidas.

En definitiva, se establecen 50 tipos de tumores neuroepiteliales, sin contar los de localizaciones específicas como son las pineales, hipofisarias y de plexos coroideos. Cuatro más que en la clasificación de 2016, aunque son muchas más las nuevas entidades incluidas, ya que son bastantes también las que desaparecen.

Los nuevos tipos incluidos en base a criterios moleculares son, en el grupo de las neoplasias gliales: el astrocitoma difuso MYB o MYBL1-alterado (**Chiang, Harreld, Tingle, et al., 2019**), el glioma difuso de bajo grado pediátrico MAPK-alterado (**Ellison, Hawkins, Jones, et al., 2019**), el glioma difuso pediátrico de alto grado H3-wildtype y IDH-wildtype (**Buczkwicz, Hoeman, Rakopoulos, et al., 2014**); entre los tumores endimarios: el endimoma supratentorial ZFTA fusión-positiva (**Parker, Mohankumar, Punchihewa, et al., 2014**) y el YAP1 fusión-positiva (**Pajtlar, Wei, Okonechnikov, et al., 2019**), así como el endimoma espinal MYCN-amplificado (**Ghasemi, Sill, Okonechnikov, et al., 2019**). Entre los tumores embrionarios, el tumor del SNC con duplicación interna en tándem BCOR (**Sturm, Orr, Toprak, et al., 2016**) y el neuroblastoma del SNC FOX R2-activado (**Picard, Miller, Hawkins et al., 2012**)

Otras entidades nuevas incluidas son el tumor neuroepitelial polimorfo difuso de bajo grado del joven (**Huse, Snuderl, Jones, et al., 2017**), el glioma difuso de alto grado hemisférico infantil (**Guerreiro- Stucklin, Ryalls, Fukuoka, et al., 2019**), el astrocitoma de alto grado con hechos piloides (**Reinhardt, Stichel, Schrimpf, et al., 2018**), el tumor glioneuronal difuso con hechos similares al oligo

y agrupaciones de núcleos (Capper, Jones, Sill, et al., 2018), el tumor glioneuronal mixoide (Lucas, Villanueva-Meyer, Whipple, et al., 2020), el tumor glioneuronal vacuolizante y multinodular (Huse, Edgar, HZalliday, et al., 2013), los endimomas de fosa posterior grupos PFA y PFB (Panwalkar, Clark, Ramaswamy, et al., 2017) y el tumor neuroepitelial cribiforme (Hasselblatt, Oyen, Gesk, et al., 2009).

En otros grupos tumorales se añaden entre los nuevos tipos de neoplasias neuroepiteliales el tumor mixoide desmoplásico de región pineal SMARCB1-mutante (Thomas, Wefers, Bens, et al., 2020) y el blastoma hipofisario (Scheithauer, Kovacs, Horvath, et al., 2008).

Valorando otras novedades representativas que nos trae la clasificación de la OMS de 2021 para los tumores del SNC se debe destacar: el uso del término “tipo” tumoral frente al previamente utilizado de “entidad”, algo que, en mi opinión, supone un paso atrás para la definición de entidades clínico-patológicas en el diagnóstico anatomopatológico; el uso de subtipo en lugar de variante; el cambio en la definición de los grados de malignidad de los números romanos a los arábigos, para asimilarlos a los de otros grupos de neoplasias sistémicas; la inclusión de los grados dentro de un tipo genérico de neoplasia, eliminándose todas aquellas entidades que anteriormente aparecían de un modo independiente con el término definitorio de anaplásicas y, finalmente, la combinación a la hora de establecer un grado de malignidad de criterios histológicos y moleculares puros. En relación a esto último, se establece que la existencia de una delección homocigótica en CDKN2A/B determina por sí misma la valoración como grado 4 de un astrocitoma IDH-mutante; asimismo, para un tumor astrocitario difuso del adulto IDH-wildtype, la presencia de un modo independiente o conjunto de alguno de los siguientes trastornos moleculares: mutación del promotor TERT, amplificación del gen EGFR y/o trastorno cromosómico +7/-10, implicaría siempre el diagnóstico de glioblastoma grado 4, al igual que implicaría la presencia de los signos morfológicos clásicos proliferación microvascular o necrosis.

XIII. Un “nuevo-viejo” paradigma en la patología tumoral del sistema nervioso central del siglo XXI

Casi a los 100 años de las primeras clasificaciones modernas de las escuelas española y norteamericana se da un salto cualitativo que conduce a un nuevo

paradigma patológico en este campo de los tumores del SNC. Aunque aún se siguen utilizando los criterios microscópicos de modo integrado con los moleculares, la presencia constante y necesaria de estos últimos determina la consideración cada vez más precisa de esta clasificación como de base molecular. La patología molecular largamente esperada se abre paso, en el contexto de la llamada medicina de precisión, como un nuevo paradigma que amenaza con arrinconar las viejas técnicas histo y citopatológicas que, introducidas en el siglo XIX, abrieron paso en Berlín para todo el mundo a la “patología celular” del gran sabio y maestro, padre de la histopatología, Rudolph Virchow. Se cumplen así los sueños de los visionarios de la Patología molecular, tales como Schade en 1935, con su libro *Molekular Pathologie* (**Ratzenhofer, 1975**), y Pauling en 1949, con la descripción de la anemia de células falciformes (**Gormley, 2007**), aunque haya habido que esperar a la era postgenómica para hacerlos poco a poco realidad.

Una realidad que, 20 años después del comienzo del nuevo siglo, vive entre nosotros y nos exige adaptarnos a ella para afrontar mejor el reto eterno de la Medicina que aspira a tratar pacientes de la forma más personalizada, precisa y científica posible.

Una última reflexión final de la mano del maestro de la Patología Quirúrgica Juan Rosai quien, en el prólogo de uno de sus admirados y seguidos libros, nos dice *“En este tiempo y lugar los principales cambios en nuestra disciplina nos llegan de la mano de la biología molecular. ¿Hará ello desaparecer la Anatomía Patológica, como algunos han anunciado en términos apocalípticos? Creo que no, aunque sí cambiará de un modo dramático, la forma en la que practicamos la especialidad.”* (**Rosai, 2004**).

Y añade: *“No será fácil que los futuros descubrimientos sean hechos por morfólogos ignorantes de los hallazgos de la biología molecular o por biólogos desconocedores de los hechos morfológicos, sino por aquellos capaces de integrar ambos criterios a través del equipo multidisciplinar adecuado”* (**Rosai, 2004**).

XIV. Agradecimientos finales

Y finalizo ya. Empecé con agradecimientos y con ellos también quiero concluir. En esta ocasión a mi familia y amigos.

Mis amigos son imprescindibles en todos los momentos de mi vida. Muchos de ellos hoy aquí, me han permitido que la vida en compañía haya sido más hermosa,

más segura, más amable y más fácil. Gracias queridos amigos por haber recorrido este camino conmigo.

Mis hermanas y hermanos (Rosario, Conchi, Juan Domingo, Mariano, Ramón y Elisa), junto a sus parejas (Rafael, Juan, Mari Ángeles, Asunción, Esperanza y Antonio) e hijos han sido también una parte importantísima de mi vida y lo siguen siendo, constituyendo un pilar esencial para mí que sostiene los más profundos afectos y que me ofrece grandes alegrías, así como apoyo en los momentos difíciles, dando sentido a la continuidad de la obra de nuestros padres que siempre nos pidieron bondad y generosidad, junto a lealtad y unidad familiar.

Y, junto a mis hermanos, el resto de la familia, entre ellos mis cuñados que tanto me apoyan y me acompañan.

He apreciado siempre, desde que lo leí por primera vez, el mensaje de las tres cosas más importantes en la vida que transmitía entre otros autores Fernando Savater. Estas tres cosas son: la cortesía, como enorme signo de generosidad; el coraje y la autoestima, expresión de la valentía y la dignidad y, finalmente, el amor paterno-filial. Pues bien, este último ha marcado mi existencia. Por un lado, el amor de mis padres y hacia mis padres, a los que todo se lo debo; auténticos gigantes a cuyos hombros me resultó fácil caminar; por otro, mis hijos, David, Lucía, Augusto y Alicia, junto a Mariví, Pablo, Irene y Joaquín, y mis nietos, David, Lucía, Daniel, Lola, Álvaro, Pablo e Irene. Y con mis hijos y mis nietos mi esposa Alicia, compañera plena, con la que todo lo he compartido y a quien debo en gran parte lo logrado, auténtico regalo de la Providencia y de la vida para mí. Ellos son el verdadero motor y sentido de mi vida, de ellos recibí todo el amor y la fuerza necesarias para tratar de ser digno como persona y como padre; esto último la tarea más bonita, más difícil y más importante. A ellos les dedico este hermoso momento de mi vida.

He dicho.

XV. Bibliografía

Aguilar D. Estudio morfo-estructural de los tumores intraparenquimatosos primitivos del cerebelo y IV ventrículo: Análisis comparativo con similares neoplasias de otras localizaciones en el sistema nervioso central. Tesis Doctoral. Granada: Tesis Doctorales. Universidad de Granada; 1980.

Aguilar Peña D, Aguilar Peña M. Anatomía Patológica: Clasificaciones anatomopatológicas. En: Arráez MA, Herruzo I, Acha T, Benavides M. (Editores). Tumores del sistema nervioso central en el adulto y en la infancia. Enfoque multidisciplinario neuro-oncológico. Madrid: Nova Sidonia Oncología y Hematología, 2003; cap.8, pp. 85-94.

Aguilar D, Álvaro T, Cámara M, et al. Differentiation in Medulloblastomas: Immunohistochemical study of Twenty-One Cases. *Applied Pathol.* 1989; 7:277-84.

Aguilar D, Díaz-Flores L, Arjona, et al. Medulloblastoma. Presencia de uniones de refuerzo entre células tumorales de diferente estirpe (neuroblastos y espongioblastos). *Morf Norm Patol Sec B.* 1978; 2:567-77.

Aguilar D, Díaz-Flores L, Martos S, et al. Secuencia ultraestructural en la formación de las fibras de Rosenthal. *Morf Norm Patol Sec B.* 1978; 2:759-68.

Aguilar D, Martín-Linares JM, Aneiros J, et al. The fine structure of choroid plexus carcinoma. *Histopathol.* 1983; 7:939-46.

Aguilar Peña D, Nogales Fernández F. Diferenciación y Cáncer; sus implicaciones en el conocimiento de la biología neoplásica. *Patología.* 1984; 17:101-11.

Álvaro T. Inducción de la diferenciación mediante sustancias químicas en la línea C6 de glioma de rata. Tesis Doctoral. Granada: Tesis Doctorales, Universidad de Granada; 1989.

Álvaro T, Aguilar D, Aneiros J, et al. Meningioma secretor. Correlación clínico-patológica y revisión de la literatura. Neurocirugía. 1989; 1:28-34.

Álvaro T, Gómez-Morales M, Aguilar D, et al. Immunohistochemistry of meningiomas. Histopathology. 1989; 15(3):316-17.

Appay R, Macagno N, Padovani L, et al. HGNET-BCOR tumors of the cerebellum: clinicopathological and molecular characterization of 3 cases. Am J Surg Pathol. 2017 Sep; 41 (9):1254-60.

Arjona V, Aneiros J, Linares J, Aguilar D, Díaz-Flores L. Transformación sarcomatosa de las paredes vasculares en el glioblastoma de células gigantes. Morfol Norm Patol Sec B. 1977; 1:319-334.

Arjona V, Díaz-Flores L, Aneiros J, Aguilar D, Márquez H. Gangliocitoma displásico de cerebelo. Ultraestructura e histogénesis. Morf Norm Patol Sec B. 1979; 3:5-22.

Arráez MA. Factores pronósticos en gliomas astrocitarios malignos supratentoriales del adulto. Tesis Doctoral. Granada: Tesis Doctorales, Universidad de Granada; 1989.

Arráez MA, Aguilar D, O'Valle F, et al. Gliomas astrocitarios malignos cerebrales del adulto. Criterios que condicionan su clasificación, diagnóstico y tratamiento. *Neurología*. 1989; 4(9):311-15.

Arráez MA, Herruzo I, Acha T, Benavides M. Tumores del sistema nervioso central en el adulto y en la infancia. Enfoque multidisciplinar neuro-oncológico. Madrid: Nova Sidonia Oncología y Hematología; 2003.

Bailey P, Cushing H. A classification of tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis. Philadelphia: JB Lippincott, 1926.

Bailey MH, Tokheim C, Porta-Pardo E. Comprehensive Characterization of Cancer Driver Genes and Mutations. *Cell*. 2018 Apr; 173(2):371-85.

Brat DJ, Scheithauer BW, Eberhart CG, et al. Extraventricular neurocytomas: pathologic features and clinical outcome. *Am J Surg Pathol*. 2001 Oct; 25(10):1252-60.

Brat DJ, Scheithauer BW, Staugaitis SM, et al. Third ventricular chordoid glioma: a distinct clinicopathologic entity. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1998 Mar; 57(3):283-90.

Brat DJ, Scheithauer BW, Staugaitis SM, et al. Pituicytoma: a distinctive low-grade glioma of the neurohypophysis. *Am J Surg Pathol*. 2000 Mar;24(3):362-8.

Broders AC. Squamous cell cancer of the lip: a study of five hundred and thirty-seven cases. *JAMA*: 1920; 74:656-64.

Buczkwicz P, Bartels U, Bouffet E, *et al.* Histopathological spectrum of paediatric diffuse intrinsic pontine glioma: diagnostic and therapeutic implications. *Acta Neuropathol.* 2014; 128, 573–581.

Buczkwicz P, Hoeman C, Rakopoulos P, *et al.* Genomic analysis of diffuse intrinsic pontine gliomas identifies three molecular subgroups and recurrent activating ACVR1 mutations. *Nat Genet.* 2014 May;46(5):451-6.

Burger PC, Scheithauer BW. Atlas of Tumor Pathology (Third series): Tumors of the Central Nervous System. (Fascicle 10). Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1994.

Burger PC, Scheithauer BW. Tumors of the Central Nervous System. (AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series 4. Fascicle 7) American Registry of Pathology. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology (AFIP); 2007.

Burger PC, Scheithauer BW, Vogel FS. Surgical pathology of the nervous system and its coverings. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1991.

Bustos de Abajo M, Aguilar Peña D, Álvaro Naranjo T, *et al.* Oligodendroglioma. Estudio clínico-patológico de 21 casos. *Oncología.* 1989; 12:384-8.

Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC *et al.* Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst.* 1998 Oct 7;90(19):1473-9.

Cámara M. Valoración de la PAP-PAGF en las neoplasias primitivas del sistema nervioso central. Sobre un estudio clínico-patológico de 266 casos. Tesis Doctoral. Granada: Tesis Doctorales, Universidad de Granada; 1994.

Cámara M, Aguilar D, López-Caballero JJ, Bolaños MJ, Arjona V. Utilidad de la PAP-PAGF en la evaluación diagnóstica y pronóstica de las neoplasias primitivas

intraparenquimatosas del S.N.C. Estudio clínico-patológico de 219 casos. *Patología*. 1983; 16:186-187.

Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med*. 2015 Jun; 372:2481-98.

Chan KM, Fang D, Gan H, et al. The histone H3.3K27M mutation in pediatric glioma reprograms H3K27 methylation and gene expression. *Genes Dev*. 2013 May 1;27(9):985-90.

Capper D, Jones DTW, Sill M, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature*. 2018 Mar 22;555(7697):469-474.

Chiang J, Harreld JH, Tinkle CL, et al. A single-center study of the clinicopathologic correlates of gliomas with a MYB or MYBL1 alteration. *Acta Neuropathol*. 2019 Dec;138(6):1091-1092.

Collett MS, Brugge JS, Erikson RL. Characterization of a normal avian cell protein related to the avian sarcoma virus transforming gene product. *Cell*. 1978 Dec;15(4):1363-9.

Collett MS, Erikson E, Erikson RL. Structural analysis of the avian sarcoma virus transforming protein: sites of phosphorylation. *J Virol*. 1979 feb;29(2):770-81.

Collins FS, Varmus H. *N Engl J Med*. 2015 Feb 26;372(9):793-5.

Daumas-Duport C, Scheithauer BW, Chodkiewicz JP, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures. Report of thirty-nine cases. *Neurosurgery*. 1988 Nov;23(5):545-56.

Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, et al. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer*. 1988 Nov 15;62(10):2152-65.

Der CJ, Krontiris TG, Cooper GM. Transforming genes of human bladder and lung carcinoma cell lines are homologous to the ras genes of Harvey and Kirsten sarcoma viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982 Jun;79(11):3637-40.

Díaz-Flores L, Caballero T, Sánchez G, Aguilar D, Martos S. Naturaleza e Histogénesis del componente sarcomatoso en las formas mixtas de sarcoma y glioma. *Morfol Norm Patol Sec B*. 1979; 3:253-266.

Ellison DW, Hawkins C, Jones DTW, et al. cIMPACT-NOW update 4: diffuse gliomas characterized by MYB, MYBL1, or FGFR1 alterations or BRAF^{V600E} mutation. *Acta Neuropathol*. 2019 Apr;137(4):683-687.

Escalona Zapata J. Tumores del Sistema Nervioso Central. Madrid: Editorial Complutense; 1996.

Feero WG, Guttmacher AE, Collins FS. *N Engl J Med*. 2010 May 27;362(21):2001-11.

Figarella-Branger D, Pellissier JF, Daumas-Duport C, et al. Central neurocytomas. Critical evaluation of a small-cell neuronal tumor. *Am J Surg Pathol*. 1992 Feb;16(2):97-109.

Friend SH, Bernards R, Rogelj S, Weinberg RA, et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature*. 1986 Oct 16-22;323(6089):643-6.

Galas DJ, Hood L. Systems Biology and Emerging Technologies will catalyze the transition from reactive Medicine to Predictive, Personalized, Preventive and Participatory (P4) Medicine. *IBC*. 2009; 1:1-4.

García del Moral R, O'Valle F, Andújar M, Aguilar M, Lucena MA, López-Hidalgo J, Ramírez C, Medina-Cano MT, Aguilar D, Gómez-Morales M. Relationship between P-glycoprotein expression and cyclosporin A in kidney. An immunohistological and cell culture study. *Am J Pathol*. 1995 Feb;146(2):398-408.

Gormley M. The first 'molecular disease': a story of Linus Pauling, the intellectual patron. *Endeavour*. 2007 Jun;31(2):71-7.

Guerreiro Stucklin AS, Ryall S, Fukuoka K, et al. Alterations in ALK/ROS1/NTRK/MET drive a group of infantile hemispheric gliomas. *Nat Commun*. 2019 Sep 25;10(1):4343.

Gessi M, Japp AS, Dreschmann V, et al. High-Resolution Genomic Analysis of Cribriform Neuroepithelial Tumors of the Central Nervous System. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2015 Oct;74(10):970-4.

Ghasemi DR, Sill M, Okonechnikov K, et al. MYCN amplification drives an aggressive form of spinal ependymoma. *Acta Neuropathol*. 2019 Dec;138(6):1075-1089.

Giangaspero F, Cenacchi G, Roncaroli F, et al. Medullocytoma (lipidized medulloblastoma). A cerebellar neoplasm of adults with favorable prognosis. *Am J Surg Pathol*. 1996 Jun;20(6):656-64.

Giangaspero F, Perilongo G, Fondelli MP, et al. Medulloblastoma with extensive nodularity: a variant with favorable prognosis. *J Neurosurg*. 1999 Dec;91(6):971-7.

Giargaspero F, Rigobello L, Badiali M, et al. Large-cell medulloblastomas. A distinct variant with highly aggressive behavior. *Am J Surg Pathol.* 1992 Jul;16(7):687-93.

Giannini C, Scheithauer BW, Jenkins RB, et al. Soft-tissue perineurioma. Evidence for an abnormality of chromosome 22, criteria for diagnosis, and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 1997 Feb;21(2):164-73.

Gil Extremera B, Aguilar Martínez JL, Soto Mas JA, González Maldonado R, Peláez Díaz G, Aguilar Peña D, Peña Yáñez A. Miopatía esteroidea reversible en la enfermedad de Werlhof [Reversible steroid myopathy in Werlhof's disease]. *Rev Clin Esp.* 1982 Apr 30;165(2):127-9.

Globus JH, Strauss I. Spongioblastoma multiforme. A primary malignant form of brain neoplasm. *Arch Neurol Psychyat.* 1925; 14:139-51.

Goldfarb M, Shimizu K, Perucho M, Wigler M. Isolation and preliminary characterization of a human transforming gene from T24 bladder carcinoma cells. *Nature.* 1982 Apr 1;296(5856):404-9.

Gómez-Morales M, Alvaro T, Muñoz M, Garcia del Moral R, Aguilar D, Caballero T, Aneiros J. Diffuse sclerosing papillary carcinoma of the thyroid gland: immunohistochemical analysis of the local host immune response. *Histopathology.* 1991 May;18(5):427-33.

Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine--a primer. *N Engl J Med.* 2002 Nov 7;347(19):1512-20.

Hasselblatt M, Oyen F, Gesk S, et al. Cribriform neuroepithelial tumor (CRINET): a nonrhabdoid ventricular tumor with INI1 loss and relatively favorable prognosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009 Dec;68(12):1249-55.

Hirose T, Nobusawa S, Sugiyama K, et al. Astroblastoma: a distinct tumor entity characterized by alterations of the X chromosome and MN1 rearrangement. *Brain Pathol.* 2018 Sep;28(5):684-694.

Hirose T, Scheithauer BW, Sano T. Perineurial malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST): a clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of seven cases. *Am J Surg Pathol.* 1998 Nov; 22(11):1368-78

Hood L, Rowen L, Galas DJ, Aitchison JD. Systems biology at the Institute for Systems Biology. *Brief Funct Genomic Proteomic.* 2008 Jul;7(4):239-48.

Huse JT, Edgar M, Halliday J, et al. Multinodular and vacuolating neuronal tumors of the cerebrum: 10 cases of a distinctive seizure-associated lesion. *Brain Pathol.* 2013 Sep;23(5):515-24.

Huse JT, Snuderl M, Jones DT, et al. Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY): an epileptogenic neoplasm with oligodendroglioma-like components, aberrant CD34 expression, and genetic alterations involving the MAP kinase pathway. *Acta Neuropathol.* 2017 Mar;133(3):417-429.

ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature.* 2020 Feb;578(7793):82-93.

Ida CM, Rodriguez FJ, Burger PC, et al. Pleomorphic Xanthoastrocytoma: Natural History and Long-Term Follow-Up. *Brain Pathol.* 2015 Sep;25(5):575-86.

International Human Genome Sequencing Consortium. Correction: Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001 Jun; 412:565-6.

Jansen M, Yip S, Louis DN. Molecular pathology in adult gliomas: diagnostic, prognostic, and predictive markers. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):717-26.

Jeibmann A, Hasselblatt M, Gerss J, et al. Prognostic implications of atypical histologic features in choroid plexus papilloma. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006 Nov;65(11):1069-73.

Jørgensen JT. Are we approaching the post-blockbuster era? Pharmacodiagnosics and rational drug development. *Expert Rev Mol Diagn*. 2008 Nov; 8(6):689-95.

Jouvet A, Fauchon F, Liberski P, et al. Papillary tumor of the pineal region. *Am J Surg Pathol*. 2003 Apr;27(4):505-12.

Jouvet A, Saint-Pierre G, Fauchon F, et al. Pineal parenchymal tumors: a correlation of histological features with prognosis in 66 cases. *Brain Pathol*. 2000 Jan;10(1):49-60.

Kepes JJ, Rubinstein LJ, Eng LF. Pleomorphic xanthoastrocytoma: a distinctive meningocerebral glioma of young subjects with relatively favorable prognosis. A study of 12 cases. *Cancer*. 1979 Nov;44(5):1839-52.

KERNOHAN JW, MABON RF, Svien HJ, et al. A simplified classification of the gliomas. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1949 Feb 2;24(3):71-5. PMID: 18111063.

Kernohan JW, Sayre GP. Tumors of the central nervous system, Section X-Fascicles 35 and 37. *Atlas of Tumor Pathology*. Washington D.C.: Armed Forces Institute of Pathology; 1952.

Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. *Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System*. 2^a Ed. Ginebra: World Health Organization; 1993.

Kleihues P, Cavenee WK. Pathology and Genetics of tumours of the nervous system. Lyon: IARC Press; 2000.

Kleinman CL, Gerges N, Papillon-Cavanagh S, et al. Fusion of TTYH1 with the C19MC microRNA cluster drives expression of a brain-specific DNMT3B isoform in the embryonal brain tumor ETMR. *Nat Genet.* 2014 Jan;46(1):39-44.

KLEINSMITH LJ, PIERCE GB Jr. MULTIPOTENTIALITY OF SINGLE EMBRYONAL CARCINOMA CELLS. *Cancer Res.* 1964 Oct; 24:1544-51.

Komori T, Scheithauer BW, Anthony DC, et al. Papillary glioneuronal tumor: a new variant of mixed neuronal-glia neoplasm. *Am J Surg Pathol.* 1998 Oct;22(10):1171-83.

Komori T, Scheithauer BW, Hirose T. A rosette-forming glioneuronal tumor of the fourth ventricle: infratentorial form of dysembryoplastic neuroepithelial tumor? *Am J Surg Pathol.* 2002 May;26(5):582-91.

Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001 Feb 15;409(6822):860-921.

Lellouch-Tubiana A, Boddaert N, Bourgeois M, et al. Angiocentric neuroepithelial tumor (ANET): a new epilepsy-related clinicopathological entity with distinctive MRI. *Brain Pathol.* 2005 Oct;15(4):281-6.

Lewis PW, Müller MM, Koletsy MS, et al. Inhibition of PRC2 activity by a gain-of-function H3 mutation found in pediatric glioblastoma. *Science.* 2013 May 17;340(6134):857-61.

Linares J, Díaz-Flores L, Arjona V, Aguilar D, Lucas AR. Hemangioblastoma cerebeloso. Bases ultraestructurales de secreción endocrina. *Morf Norm Pathol Sec B*. 1978; 2:777-99.

Louis DN, Perry A, Burger P, et al. International Society of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol*. 2014 Sep;24(5):429-35.

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. editors. WHO classification of tumours of the central nervous system. Lyon (France): International Agency for research on Cancer; 2007 (WHO classification of tumours series, 4th ed; vol 1).

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. editors. WHO classification of tumours of the central nervous system. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2016 (WHO classification of tumours series, 4th ed rev.; vol 1).

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun;131(6):803-20.

Louis DN, Wesseling P, Aldape K, et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol*. 2020 Jul;30(4):844-856.

Louis DN, Wesseling P, Brandner S, et al. Data Sets for the Reporting of Tumors of the Central Nervous System: Recommendations from The International Collaboration on Cancer Reporting. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 Feb;144(2):196-206.

Louis DN, Wesseling P, Paulus W, et al. cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC). *Acta Neuropathol*. 2018 Mar;135(3):481-484.

Louis DN, von Deimling A. Grading of diffuse astrocytic gliomas: Broders, Kernohan, Zülch, the WHO... and Shakespeare. *Acta Neuropathol.* 2017 Oct;134(4):517-520.

Louis DN, von Deimling A, Chung RY, et al. Comparative study of p53 gene and protein alterations in human astrocytic tumors. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1993 Jan;52(1):31-8.

Lucas CG, Villanueva-Meyer JE, Whipple N, et al. Myxoid glioneuronal tumor, PDGFRA p.K385-mutant: clinical, radiologic, and histopathologic features. *Brain Pathol.* 2020 May;30(3):479-494.

Márquez H, Díaz-Flores L, Aguilar D, Arjona V. Meningioma altamente vascularizado de núcleos bizarros. *Morf Norm Patol Sec B.* 1979; 3:343-355.

Martín Linares JM. Vascularización en las neoplasias primitivas del SNC y sus cubiertas. Estudio morfológico óptico y ultraestructural. Tesis Doctoral. Granada: Universidad de Granada, Tesis Doctorales; 1980.

Masseroli M, Caballero T, O'Valle F, et al. Automatic quantification of liver fibrosis: design and validation of a new image analysis method: comparison with semi-quantitative indexes of fibrosis. *J Hepatol.* 2000 Mar;32(3):453-64.

Masseroli M, O'Valle F, Andújar M, Ramírez C, Gómez-Morales M, de Dios Luna J, Aguilar M, Aguilar D, Rodríguez-Puyol M, Del Moral RG. Design and validation of a new image analysis method for automatic quantification of interstitial fibrosis and glomerular morphometry. *Lab Invest.* 1998 May;78(5):511-22.

Millenson ML. Personalized medicine: finding the patient's "doctor within". *Med Gen Med.* 2006 May 5;8(2):32.

Nakane PK, Pierce GB Jr. Enzyme-labeled antibodies: preparation and application for the localization of antigens. *J Histochem Cytochem.* 1966 Dec;14(12):929-31.

National Research Council, Division on Earth, Life Studies, Board on Life Sciences, and Committee on a Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. *Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease.* Washington DC: National Academies Press; 2011.

Nogales Jr. FF, Aguilar D. Neural Tissues in Human Teratomas. En: Damjanov I, Knowles BB, Solter D (Ed.). *The Human Teratomas. Experimental and Clinical Biology.* Pp.173-190. Totowa (New Jersey): Humana Pres Inc.; 1993.

Nogales FF, Aguilar D. Florid vascular proliferation in grade 0 glial implants from ovarian immature teratoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2002 Jul;21(3):305-7.

Ortiz Picón JM. *Una vida y su entorno (1903-1978). Memorias de un médico con vocación de biólogo.* Granada: T. Gráficos Arte- J Juberías; 1980.

O'Valle F, Aneiros J, Osuna A, Aguilar D, Navarro N, Alvaro T. Human melanoma cell lines: an immunofluorescence and ultrastructural study. *J Cutan Pathol.* 1988 Dec;15(6):374-9.

Pajtler KW, Wei Y, Okonechnikov K, et al. YAP1 subgroup supratentorial ependymoma requires TEAD and nuclear factor I-mediated transcriptional programmes for tumorigenesis. *Nat Commun.* 2019 Sep 2;10(1):3914.

Panwalkar P, Clark J, Ramaswamy V, et al. Immunohistochemical analysis of H3K27me3 demonstrates global reduction in group-A childhood posterior fossa

ependymoma and is a powerful predictor of outcome. *Acta Neuropathol.* 2017 Nov;134(5):705-714.

Parker M, Mohankumar KM, Punchihewa C, et al. C11orf95-RELA fusions drive oncogenic NF- κ B signalling in ependymoma. *Nature.* 2014 Feb 27;506(7489):451-5. Erratum in: *Nature.* 2014 Apr 24;508(7497):554. Becksford, Jared [corrected to Becksford, Jared].

Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science.* 2008 Sep 26;321(5897):1807-12.

Penfield W. *Cytology and Cellular Pathology of the nervous system.* Michigan: P. B. Hoeber, Incorporated; 1932.

Penfield W. La Escuela Española de Histología. Homenaje a Cajal y Del Río-Hortega de un alumno agradecido. En: Arce FP. El Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla” y Don Pío del Río-Hortega. Visión cariñosa de una relación fugaz. Madrid: Sociedad Española de Anatomía Patológica. Artes Gráficas Quinzaños; 2015.

Picard D, Miller S, Hawkins CE, et al. Markers of survival and metastatic potential in childhood CNS primitive neuro-ectodermal brain tumours: an integrative genomic analysis. *Lancet Oncol.* 2012 Aug;13(8):838-48.

Pierce GB. Teratocarcinomas, a problem in developmental biology. In: Bogg R (Ed.). *Fourth Canadian Cancer Conference.* 4:119-137. New York: Academic Press, Inc.; 1961.

Pierce GB. Neoplasms, differentiations and mutations. *Am J Pathol.* 1974 Oct;77(1):103-118.

Pierce GB, Aguilar D, Hood G, Wells RS. Trophectoderm in control of murine embryonal carcinoma. *Cancer Res.* 1984 Sep;44(9):3987-96.

PIERCE GB, DIXON FJ Jr. Testicular teratomas. I. Demonstration of teratogenesis by metamorphosis of multipotential cells. *Cancer*. 1959 May-Jun;12(3):573-83.

Pierce GB, Johnson LD. Differentiation and cancer. *In Vitro*. 1971 Nov-Dec;7(3):140-5.

Pierce GB, Nakane PK, Martinez-Hernandez A, Ward JM. Ultrastructural comparison of differentiation of stem cells of murine adenocarcinomas of colon and breast with their normal counterparts. *J Natl Cancer Inst*. 1977 May;58(5):1329-45.

Pierce GB, Nakane PK, Mazurkiewicz JE. The natural history of the malignant stem cell, differentiation and control of malignancy of tumor cells: 4th International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund. Pp. 12-20. Tokio (Japón); 1973.

Pierce GB, Wallace C. Differentiation of malignant to benign cells. *Cancer Res*. 1971 Feb;31(2):127-34.

Ramon y Cajal Agüeras S. Pío del Río-Hortega: A Pioneer in the Pathology of Central Nervous System Tumors. *Front Neuroanat*. 2016 Mar; 1:10-13.

Ratzenhofer M. Molekularpathologie. In: Molekularpathologie. Sitzungsberichte der Heidelberger Akademie der Wissenschaften Mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse, vol. 1975/1. Berlin. Heidelberg: Springer; 1975.

Reddy EP, Reynolds RK, Santos E, Barbacid M. A point mutation is responsible for the acquisition of transforming properties by the T24 human bladder carcinoma oncogene. *Nature*. 1982 Nov 11;300(5888):149-52.

Reifenberger J, Reifenberger G, Liu L, et al. Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. *Am J Pathol.* 1994 Nov;145(5):1175-90.

Reinhardt A, Stichel D, Schrimpf D, et al. Anaplastic astrocytoma with piloid features, a novel molecular class of IDH wildtype glioma with recurrent MAPK pathway, CDKN2A/B and ATRX alterations. *Acta Neuropathol.* 2018 Aug;136(2):273-291.

RINGERTZ N. Grading of gliomas. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1950;27(1):51-64.

Río-Hortega P del. Estudio y sistematización de los gliomas y paragliomas. *Arch Esp Oncol.* 1932; 2:411-677.

Río-Hortega P del. Anatomía microscópica de los tumores del sistema nervioso central y periférico. *Trabajos del Lab de Histopat.* 1933; Junta para Ampliación de Estudios, n° 103.

Río-Hortega P del. Anatomía microscópica de los tumores del sistema nervioso central. *Actas I Congr Internat del Cancer.* Madrid; 1934.

Río-Hortega P del. Nomenclatura y clasificación de los tumores del sistema nervioso. Buenos Aires (Argentina): Ed. López y Etchegoyen; 1944.

Robbins SL, Angell M. *Patología Básica.* México DF: Nueva Editorial Interamericana (1ª ed. en español, traducción de la 1ª ed. en lengua inglesa, *Basic Pathology.* Saunders Co; 1971); 1973.

Rodriguez FJ, Perry A, Rosenblum MK, et al. Disseminated oligodendroglial-like leptomeningeal tumor of childhood: a distinctive clinicopathologic entity. *Acta Neuropathol.* 2012 Nov;124(5):627-41.

Rodriguez FJ, Scheithauer BW, Giannini C et al. Epithelial and pseudoepithelial differentiation in glioblastoma and gliosarcoma: a comparative morphologic and molecular genetic study. *Cancer*. 2008 Nov 15;113(10):2779-89.

Rorke LB, Packer RJ, Biegel JA. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition of an entity. *J Neurosurg*. 1996 Jul;85(1):56-65.

Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical pathology. Ninth ed. Preface. Edinburgh, London, New York: Elsevier; 2004.

Rous P. A TRANSMISSIBLE AVIAN NEOPLASM. (SARCOMA OF THE COMMON FOWL.). *J Exp Med*. 1910 Sep 1;12(5):696-705.

Rous P. A SARCOMA OF THE FOWL TRANSMISSIBLE BY AN AGENT SEPARABLE FROM THE TUMOR CELLS. *J Exp Med*. 1911 Apr 1;13(4):397-411.

Rubinstein LJ. Tumors of the central nervous system. Atlas of Tumor Pathology, 2nd series, Fascicle 6. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1972.

Rubio MP, von Deimling A, Yandell DW, et al. Accumulation of wild type p53 protein in human astrocytomas. *Cancer Res*. 1993 Aug 1;53(15):3465-7.

Ruiz García I. Hechos morfológicos de valor pronóstico en meningiomas. Tesis Doctoral. Granada: Universidad de Granada, Tesis Doctorales; 1997.

Russell DS, Rubinstein LJ. Pathology of tumours of the nervous system. 5th ed. Baltimore (USA): William and Wilkins; 1989.

Santos E, Tronick SR, Aaronson SA, Pulciani S, Barbacid M. T24 human bladder carcinoma oncogene is an activated form of the normal human homologue of BALB- and Harvey-MSV transforming genes. *Nature*. 1982 Jul 22;298(5872):343-7.

Scheithauer BW, Kovacs K, Horvath E, et al. Pituitary blastoma. *Acta Neuropathol*. 2008 Dec;116(6):657-66.

Shih C, Weinberg RA. Isolation of a transforming sequence from a human bladder carcinoma cell line. *Cell*. 1982 May;29(1):161-9.

Sonneland PR, Scheithauer BW, LeChago J, et al. Paraganglioma of the cauda equina region. Clinicopathologic study of 31 cases with special reference to immunocytology and ultrastructure. *Cancer*. 1986 Oct 15;58(8):1720-35.

Stehelin D, Varmus HE, Bishop JM, Vogt PK. DNA related to the transforming gene(s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA. *Nature*. 1976 Mar 11;260(5547):170-3.

Sturm D, Orr BA, Toprak UH, et al. New Brain Tumor Entities Emerge from Molecular Classification of CNS-PNETs. *Cell*. 2016 Feb 25;164(5):1060-1072.

Tabin CJ, Bradley SM, Bargmann CI, et al. Mechanism of activation of a human oncogene. *Nature*. 1982 Nov 11;300(5888):143-9.

Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A. et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol*. 2012 Apr;123(4):465-72.

Taparowsky E, Suard Y, Fasano O, et al. Activation of the T24 bladder carcinoma transforming gene is linked to a single amino acid change. *Nature*. 1982 Dec 23;300(5894):762-5.

Taratuto AL, Monges J, Lylyk P, Leiguarda R. Superficial cerebral astrocytoma attached to dura. Report of six cases in infants. *Cancer*. 1984 Dec 1;54(11):2505-12.

Thomas C, Wefers A, Bens S, et al. Desmoplastic myxoid tumor, SMARCB1-mutant: clinical, histopathological and molecular characterization of a pineal region tumor encountered in adolescents and adults. *Acta Neuropathol*. 2020 Feb;139(2):277-286.

Tihan T, Fisher PG, Kepner JL, et al. Pediatric astrocytomas with monomorphous pilomyxoid features and a less favorable outcome. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999 Oct;58(10):1061-8.

Trusheim MR, Berndt ER, Douglas FL. Stratified medicine: strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers. *Nat Rev Drug Discov*. 2007 Apr;6(4):287-93.

Urtubey L, Ortiz Picón JM. *Lecciones de Anatomía Patológica General*, 2ª ed. Barcelona: Editorial Científico-Médica; 1966.

Ueki K, Ono Y, Henson JW, et al. CDKN2/p16 or RB alterations occur in the majority of glioblastomas and are inversely correlated. *Cancer Res*. 1996 Jan 1;56(1):150-3.

Valenzuela Garach A. *Logros y Retos de la Medicina legal y Forense. Una especialidad médica en continua transformación. Discurso de Ingreso*. Granada: Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental, Ceuta y Melilla; 2023.

VandenBerg SR, May EE, Rubinstein LJ, et al. Desmoplastic supratentorial neuroepithelial tumors of infancy with divergent differentiation potential ("desmoplastic infantile gangliogliomas"). Report on 11 cases of a distinctive embryonal tumor with favorable prognosis. *J Neurosurg.* 1987 Jan;66(1):58-71.

Varmus H. Getting ready for gene-based medicine. *N Engl J Med.* 2002 Nov 7;347(19):1526-7.

Varmus H. Ten years on--the human genome and medicine. *N Engl J Med.* 2010 May 27;362(21):2028-9.

Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science.* 2001 Feb 16;291(5507):1304-51. Erratum in: *Science* 2001 Jun 5;292(5523):1838.

von Deimling A, Louis DN, Wiestler OD. Molecular pathways in the formation of gliomas. *Glia.* 1995 Nov;15(3):328-38.

von Deimling A, Ono T, Shirahata M, Louis DN. Grading of Diffuse Astrocytic Gliomas: A Review of Studies Before and After the Advent of IDH Testing. *Semin Neurol.* 2018 Feb;38(1):19-23.

von Deimling A, von Ammon K, Schoenfeld D, et al. Subsets of glioblastoma multiforme defined by molecular genetic analysis. *Brain Pathol.* 1993 Jan;3(1):19-26.

Wang M, Tihan T, Rojiani AM, et al. Monomorphous angiocentric glioma: a distinctive epileptogenic neoplasm with features of infiltrating astrocytoma and ependymoma. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005 Oct;64(10):875-81.

WATSON JD, CRICK FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature.* 1953 Apr 25;171(4356):737-8.

WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on cancer; 2021 (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol 6).

Young RH. The “modern age”. Milestones in the dawn of subspecialisation. Chapter 21: The female Reproductive System. En: van den Tweel, Gu y Taylor. From magic to molecules: an illustrated history of disease. Pekin: Peking University Medical Press; 2016.

Zülch KJ. Histological typing of tumours of the central nervous system. Geneva: World Health Organization; 1979.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN POR EL ILMO. SR. D. BLAS GIL EXTREMERA

Excmo. Sr. Presidente

Excmos. e Ilmos. Sras y Sres. Académicos

Señoras y Señores

Queridos amigos

En este solemne y emotivo Acto Académico permítanme que estas primeras palabras sean de gratitud al Profesor David Aguilar Peña por ofrecerme la oportunidad de contestar a su Discurso de Ingreso en esta Real Corporación, así como por ayudarme a recordar algunas vivencias que hemos compartido en el seno de nuestra Universidad.

El Profesor Aguilar, entre sus numerosos méritos científicos, pedagógicos y de gestión universitaria, que brevemente comentaré más adelante, fue artífice en gran medida, durante su mandato como rector de la Universidad de Granada entre el año 2000 y el 2007, de impulsar y convertir en tangible, aquella idea, aquella ilusión de albergar un Campus de Ciencias de la Salud para la Universidad y la ciudad de Granada, hecho que se convirtió, al fin en realidad el año 2014. “La idea de erigir un Campus de Ciencias de la Salud de Granada, es sin duda, una de las actuaciones institucionales más importantes en Andalucía, no solo por la cuantía de la inversión aportada por las distintas administraciones participantes, sino además por las aportaciones privadas”. Este complejo biosanitario y docente ha representado un fuerte impacto socio – económico de enormes proporciones. La editorial de nuestra Universidad editó en el año 2018 el libro titulado: *Historia del Campus de Ciencias de la Salud*. La redacción del texto contó con el Profesor Miguel Valle Tendero, en nombre del Ayuntamiento de Granada, y yo mismo por nuestra Universidad. Mucho antes, el Profesor Aguilar propuso mi nombre al Rector Lorenzo Morillas para que, como Vicerrector de Relaciones con las Instituciones Sanitarias, que comprendió el período de octubre de 1993 hasta mediados de 1996, estudiara la manera de transformar la idea en algo tangible; es decir, un magno proyecto digno y merecido para nuestra Universidad y nuestra ciudad.

El Profesor Aguilar Peña es ejemplo de trabajo, entusiasmo, colaboración, gratitud y bonhomía; cualidades todas ellas que ornar su persona. De esta manera, parte significativa de su discurso va dirigida con palabras de agradecimiento a cuantas personas han compartido su brillante trayectoria que

brevemente señalo a continuación. Al Profesor Francisco Nogales, Catedrático de Anatomía Patológica y gran impulsor del departamento del mismo nombre, al Profesor D. Juan Manuel Ortiz Picón, de quien yo también recibí sus enseñanzas. Recuerdo, era la primavera del año 1965 – tercer curso de Medicina – cuando cierto día al empezar la clase de Anatomía Patológica, D. Juan Manuel, escribió en el encerado con letras de grandes caracteres dos palabras: *Estasis* y *Éxtasis*; palabras parónimas, es decir, parecidas fonéticamente pero de distinto significado. *Estasis* representa el estancamiento de la sangre en una parte del cuerpo, que puede ser el prelude de las varices; en cambio, *Éxtasis* es el estado de contemplación fija con exaltación mental, abolición de la sensibilidad y el movimiento o cierta unión mística con Dios. Sin embargo, desafortunadamente constituye un error grave y no infrecuente en el colectivo sanitario, el utilizar estos vocablos como sinónimos; por ejemplo, referirse al “éxtasis venoso” es un enorme disparate, en lugar de lo correcto “la estasis venosa”. En aquella ocasión, el Profesor Ortiz Picón nos ilustró, además, sobre *Parsifal*, palabra que oí por primera vez, y que se refiere a la ópera de Richard Wagner (1813-1883) en tres actos y libreto del propio compositor.

Como el Profesor David Aguilar recibí también enseñanza de grandes docentes de la escuela granadina de la medicina; los profesores De la Higuera, Galdó, Carreras, Salvatierra, Dulanto, Ciges, Rojas y Muñoz, entre otros.

Del Profesor Emilio Muñoz, Catedrático de Farmacología, recuerdo su primera clase que versó sobre el “uso y abuso de los medicamentos”, situación que, paradójicamente mantiene vigencia en el momento actual, pues es muy alta la incidencia de personas que se automedican ajenas al consejo médico, con la consiguiente y nociva iatrogenia.

El Profesor Aguilar dedica palabras afectuosas y de amistad al Profesor Aneiros, codirector de su Tesis Doctoral, a los miembros de su grupo de trabajo y al Profesor Díaz – Flores, entre otros. Nuestro amigo ofrece su discurso para la recepción pública como Académico Electo, bajo el título “Un siglo de clasificaciones de los tumores del sistema nervioso central: Desde la morfología microscópica de la escuela española de neurohistología a la patología molecular y de precisión de la era postgenoma”.

Por otro lado, es muy importante en la vida personal y que pocas personas alcanzan como es ser elegido miembro de esta Real Corporación que creara Carlos III (1716-1788) hace más de dos siglos. Y, éste es el momento que ahora vive el

Profesor Aguilar Peña, y me siento muy honrado en darle el abrazo de acogida como Académico de Número de esta Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental, Ceuta y Melilla.

A continuación expongo una concisa sinopsis del extenso curriculum de nuestro amigo. Nacido en Jaén, realizó la licenciatura de Medicina y Cirugía en la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, desde el curso 1969-70 al 1975-76. Hizo el Internado Rotatorio en la Clínica Puerta de Hierro de Madrid (1976); a continuación obtuvo el título de especialista en Anatomía Patológica y el Doctorado en Medicina y Cirugía con Premio Extraordinario. Tras una fructífera estancia en el departamento de Anatomía Patológica de la Fundación Jiménez Díaz (en 1982) completó su formación como Especialista en Anatomía Patológica en la ciudad de Denver, Universidad de Colorado, trabajando en Patología Experimental, en células madre, células madre tumorales, control embrionario de los carcinomas y terapias no citotóxicas al cáncer.

Un avance extraordinario en el tratamiento de la enfermedad cancerosa fue la incorporación de la quimioterapia desarrollada especialmente a partir de los años sesenta. Figura señera fue el Profesor Vincent de Vita (1935-) que paradójicamente investigó y desarrolló la quimioterapia para evitar ir a la Guerra de Vietnam (1955-1975). “Estaba la guerra y los médicos eran reclutados. La otra alternativa era ir a trabajar al Servicio de Salud Pública en uno de los Institutos donde hacer investigación”. Para De Vita, era una opción mucho mejor que ir a Vietnam. En 1963, se incorporó al Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute) en Bethesda, Maryland, Estados Unidos. Esta institución coordina la investigación del cáncer a escala nacional, estudiando las causas, prevención, detección, diagnóstico y tratamiento. De Vita fue nombrado presidente de la Institución en 1980. Unos años atrás dio a conocer la combinación farmacológica conocida por el acrónimo MOPP (Mecloretamina, Oncovin, Procarbacin y Prednisona) que administrada en forma de ciclos hizo que siete de cada diez pacientes de enfermedad de Hodgkin sobrevivieran. En la actualidad se alcanza el 80% de curación. Esto hizo que la denominada *linfogramulomatosis maligna* – de pronóstico infausto – se llame desde entonces *enfermedad de Hodgkin*, potencialmente curable. Pero, el gran porcentaje no lo es todo porque todavía mueren enfermos de cáncer que yacen unidos en el sueño eterno.

Uno de los grandes avances en el cáncer corresponde, pues, a la Linfogramulomatosis maligna, enfermedad de Hodgkin, también conocida como enfermedad de Hodgkin Paltauf-Sternberg. Es una neoplasia linforreticular con

células gigantes y granuloma presente en la mayoría de los casos desencadenada por un agente todavía desconocido. Su estructura histológica se debe a Richard Paltauf (1858-1924) y Carl Sternberg (1872-1935). La descripción clínica fue de Thomas Hodgkin (1798-1866) en 1832. Graduado éste en la Universidad de Edimburgo su trabajo estuvo relacionado con dos grandes clínicos, Richard Bright (1789-1858) y Thomas Addison (1793-1860), en colaboración escribieron *Elementos de la Práctica de la Medicina (Elements of the Practice of Medicine)*

Tras el MOPP apareció una nueva combinación ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, y Decarbazina) y BEACOPP (Bleomicina, Etopósido, Adriamicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbrazina y Prednisona). La posibilidad de que la enfermedad de Hodgkin pudiera transmitirse de sujeto enfermo a individuo sano fue sugerido por Vianna y colaboradores en el estudio realizado en Albany (Nueva York) publicado en los años sesenta. Las infecciones en los pacientes oncológicos son frecuentes, por un lado, los fármacos antitumorales pueden provocar mielosupresión o inmunodepresión que hacen al paciente susceptible a padecer infecciones de diverso origen. Esto condiciona que la terapéutica antiinfecciosa sea parte decisiva del tratamiento antitumoral. Circunstancia, de la que tuve clara evidencia durante mi estancia en el Hospital Anderson de Houston, Texas. hospital monográfico dedicado al cáncer que ostenta posiblemente una posición de liderazgo en el mundo.

Mucho se ha escrito sobre el origen del cáncer, que sigue desconocido, no obstante, se ha planteado cómo etiopatogenia, factores raciales, nutricionales, familiares, dietéticos, ambientales, radiaciones, causas infecciosas, víricas, polimedicación y especialmente defectos inmunológicos.

Slengliter en 1946 afirmaba “El cáncer no aparece como un fenómeno celular aislado, sino como la tendencia a la anaplasia simultanea de numerosas células. Un factor que actúa, por ejemplo, en el colon, producción múltiple lesiones anaplásicas de la mucosa cólica”. Por tanto, sigue vigente la idea que la curación del cáncer radicaría en el descubrimiento de los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad. En 2015, De Vita publicó el libro *La muerte del cáncer (The Death of cancer)* manifestando su convencimiento de que es posible ganar la guerra a esta enfermedad.

En 1984, el Profesor Aguilar Peña, alcanzó la plaza de Profesor Permanente con el número uno y la plaza vinculada a la de Jefe de Sección en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Clínico “San Cecilio”. En 1993, obtuvo la plaza

de Catedrático, puesto en el que ha permanecido hasta su jubilación el 30 de septiembre de 2022. Ha sido profesor visitante e invitado en numerosas universidades. Ha sido miembro del Consejo Consultivo de la Agencia Nacional de la Calidad y Acreditación. Ha colaborado en 12 libros de la especialidad de Anatomía Patológica; ha publicado más de un centenar de artículos en revistas de alto índice de impacto. Director de 15 Tesis Doctorales y organizador de cursos, seminarios y congresos nacionales e internacionales de su especialidad, entre otras actividades de gestión universitaria. Ha recibido distinciones y reconocimientos académicos como la medalla de oro de la Universidad de Granada y varios doctorados honoris causa y tiene además un largo listado de méritos que resulta imposible referir en el espacio disponible para este discurso de contestación.

En su brillante discurso el Profesor Aguilar ofrece una descripción somera y clarificadora de la evolución cronológica de los tumores del sistema nervioso central. Los tumores intracraneales tienen una incidencia de 22 casos por 100.000 habitantes/año, que aumentan a partir de los cincuenta años de edad. La etiología es desconocida. Las complicaciones neurológicas del tratamiento son, entre otras, delirio, confusión con glucocorticoides, ifosfamida; crisis epilépticas por ciclosporina, busulfán; neuropatía por vincristina o cisplatino; mielopatía por radioterapia o infecciones por radioterapia o quimioterapia.

El apartado V, ofrece la clasificación y grados de malignidad basado en la ontogenia y citogénesis. En 1949, Kernohan y colaboradores en base a la experiencia alcanzada en la Clínica Mayo de Rochester (Minnesota) consideraron los gliomas en cuatro grados. En 1979, la OMS publicaba el primer “libro azul” de los tipos histológicos del Sistema Nervioso Central (SNC). Así mismo, señalaron el papel de la microscopía electrónica en el diagnóstico anatomopatológico en la segunda mitad del siglo XX, en gran medida con la aportación del Profesor Díaz – Flores.

La segunda mitad del pasado siglo ha sido el tiempo de la genética molecular a partir del descubrimiento de la doble hélice del ADN por James Dewey Watson (1928-) y Francis Harry Compton Crick (1916-2004) ganadores del Premio Nobel de Medicina en 1962. El descifrar el código genético y la secuenciación del ADN y el genoma humano suponen los grandes avances de la biología molecular del siglo XX. En 1989, John Michael Bishop (1936-2003) descubrió las células humanas “durmientes” que al ser activadas pueden causar las neoplasias.

El Departamento de Anatomía Patológica, a partir de los años noventa alcanzó un gran impulso gracias a la biología molecular en el diagnóstico anatomopatológico de los tumores del sistema nervioso central. Un apartado importante han sido los avances diagnósticos en las clasificaciones de los citados tumores, mostrados en las sucesivas ediciones con las aportaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el siglo XX y la transición al siglo XXI. Respecto a la medicina genómica compartiría protagonismo con la “medicina personalizada” al integrar los datos clínicos y los moleculares. En otras palabras, cada cáncer tiene su propia condición y firma genética. Otro paso importante ocurrido en el año 2021, viene expresado en la última edición de la OMS, bajo el epígrafe “Clasificaciones híbrida, morfológica y molecular con nomenclatura molecular y diagnóstico estratificado”, una “*nueva era*”.

Como epílogo de los comentarios enunciados considero para el camino a seguir, las siguientes palabras guía: *ciencia, estudio, y búsqueda de la verdad* que la brillante trayectoria de cómo nuestro nuevo Académico ha demostrado.

Querido David, como epílogo a este discurso, sé bienvenido a esta Real Academia. Pasa y toma sosiego en ella. Aquí encontrarás amistad, serenidad de espíritu, lugar para la luz y el grato razonar. La idea de la Academia nació en Grecia con Platón, se recreó en la Italia renacentista y en España tomó carta de naturaleza con el rey Carlos III. Ahora, recordemos a Sófocles (496-406 A.C.) cuando afirmaba: “Existen muchas maravillas en el mundo, pero ninguna es más grande que el ser humano”. Querido David, a partir de este momento eres Académico para siempre. Con afecto, te ofrezco mi mano y el abrazo de bienvenida a Real Corporación.

HE DICHO

BIBLIOGRAFÍA

- Gil Extremera B, Rodriguez V, Bodey GP. Incidence of Hematological Neoplasma Among Physicians. Rev. Esp. Oncologica 1977; 24: 207-213
- Gil Extremera B, Raya Muñoz J. La quimioterapia en los procesos malignos. Rev. Clin. Esp. 1977; 144: 469-476
- Valdivieso M, Gil Extremera B, Zornoza J, Rodriguez V, Bodey GP. Gram-Negative Bacillary Pneumonia in the Compromised Host Medicine (Balt) 1977; 56: 241-254

- Dosik GM, Luna M, Valdivieso M, McGredie KB, Gehan EA, Gil Extremera B, Smith TL, Bodey GP. Necrotizing Colitis in patients with cáncer. *Am J Med* 1979; 67: 646-656
- Gil Extremera B. Los Premios Nobel de Medicina. *Inscience Communications*. Springer SBM Spain. S.A.V. 2012, Madrid (España)