

LA ACADEMIA DE CIENCIAS ODONTOLÓGICAS DE ESPAÑA

**“CAMBIO DE LA IMPLICACIÓN
ORAL A LA SISTÉMICA EN LA
PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD
PERIODONTAL”**

DISCURSO

PRONUNCIADO POR EL

Excmo. Dr. D. Pedro Bullón Fernández

EN EL ACTO DE SU TOMA DE POSESIÓN COMO ACADÉMICO
DE NÚMERO EL DÍA 27 JUNIO DE 2016

Y LA CONTESTACIÓN DEL

Excmo. Dr. D. Antonio Bascones Martínez



MADRID
MMXVI





DEPOSITO LEGAL: M-19384-2016
IMPRESO EN ESPAÑA

LA ACADEMIA DE CIENCIAS ODONTOLÓGICAS DE ESPAÑA

**“CAMBIO DE LA IMPLICACIÓN
ORAL A LA SISTÉMICA EN LA
PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD
PERIODONTAL”**

DISCURSO

PRONUNCIADO POR EL

Excmo. Dr. D. Pedro Bullón Fernández

**EN EL ACTO DE SU TOMA DE POSESIÓN COMO ACADÉMICO
DE NÚMERO EL DÍA 27 DE JUNIO DE 2016**

Y LA CONTESTACIÓN DEL

Excmo. Dr. D. Antonio Bascones Martínez



**MADRID
MMXVI**



CONTENIDO

“CAMBIO DE LA IMPLICACIÓN ORAL A LA SISTÉMICA EN LA PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL”

INTRODUCCIÓN.....	10
IMPORTANCIA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	11
ETIOLOGÍA Y PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	11
LA INFLAMACIÓN EN LA PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	13
LA ALTERACIONES METABÓLICAS INTRACELULARES EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y EN OTRAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS.....	14
AISLAMIENTO/INDIVIDUALIZACIÓN: MEMBRANA CELULAR.....	14
PRODUCCIÓN DE ENERGÍA: MITOCONDRIA.....	15
CONTROL DE LA PRODUCCIÓN DE ENERGÍA: SISTEMA AMPK.....	17
RECONOCIMIENTO DE LA AGRESIÓN: EL INFLAMASOMA.....	18
ELIMINACIÓN DE DESECHOS: APOPTOSIS, AUTOFAGIA.....	19
RELEVANCIA CLÍNICA DE LOS DATOS Y NUEVAS PERSPECTIVAS EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	20
BIBLIOGRAFÍA.....	23
DISCURSO DE CONTESTACIÓN.....	27
COMENTARIOS A SU DISCURSO.....	30



DISCURSO DEL
Excmo. Dr. D. Pedro Bullón Fernández

Excmo. Srs. Presidentes de la Real Academia Nacional de Farmacia
y de la Real Academia de Doctores de España,
Excmo. Sr. Secretario de la Comisión Gestora de la Academia
de Ciencias Odontológicas de España,
Excmo. Sras. y Sres. Académicos,
Señoras y Señores,

INTRODUCCIÓN

En este momento quisiera destacar, en primer lugar, el gran honor que para mí supone haber sido propuesto para Académico de Número de esta Academia de Ciencias Odontológicas. Supone una satisfacción personal enorme poder compartir con tan ilustres miembros los trabajos y fines de esta institución. Este gran logro que supone para la Odontología la creación de la Academia de Ciencias Odontológicas se debe al esfuerzo de un grupo de compañeros a los cuales es justo reconocerles la labor que han hecho. Entre ellos quiero destacar al profesor Antonio Bascones, pero no solo por este hecho, sino porque también fue profesor mío en mis estudios de Estomatología que tuve la oportunidad de cursar en la Escuela de Estomatología de la Universidad Complutense de Madrid. Eran los tiempos en que fue profesor adjunto y me impresionó su capacidad de trabajo y dedicación a la labor docente e investigadora. Creo que es justo reconocerle la influencia positiva que ha tenido en la evolución de la investigación y la docencia en el campo de la Medicina Bucal y la Periodoncia. Él fomentó la creación del Máster de Periodoncia de la Facultad de Odontología y potenció la aparición de numerosos docentes e investigadores que, sin duda, han situado éstas áreas de la Odontología en el primer lugar de los índices de calidad científica. En él se resumen la cantidad enorme de profesionales que han influido en mi desarrollo como docente, investigador y profesional, a todos ellos debo mi gratitud. No puedo olvidar también a mi familia encabezada por mi mujer, Pilar, y mis dos hijas Pilar y Beatriz, que han sabido desde su cariño permitirme mi desarrollo y evolución que queda reflejado en este acto que me permite incorporarme como miembro de esta, insigne institución. Pero también tengo que destacar la influencia ejercida por mi padre. Él fue Odontólogo y, además, médico y fue el primer odontólogo con título de Doctor en Medicina en Sevilla, él me inculcó el amor por la profesión desde la honestidad del trabajo diario.

Hemos de reconocer que la Ciencia Odontológica ha tenido, en los últimos 50 años en nuestro país, un desarrollo que ha supuesto un avance en el conocimiento y el lugar destacado que ocupa en el contexto de las Ciencias Sanitarias. El principal cambio que hemos sufrido fue la individualización de la enseñanza y, por tanto, del perfil profesional del ejercicio de la Odontología. Se pasó de ser una especialidad médica, la Estomatología, a la Odontología como disciplina independiente de la Medicina. Esto fue motivado fundamentalmente por la incorporación de España a la Comunidad Europea. Viendo en su contexto general el ejercicio de las distintas profesiones sanitarias, podemos observar que se han incorporado en los últimos años nuevas profesiones como la Podología, la Fisioterapia, la Óptica y la Psicología Clínica. Todas cubren también parte de la asistencia sanitaria llevada a cabo antes en exclusiva por la Medicina. La Odontología tiene un contexto y ejercicio técnico importante, que es lo que la hace específica y diferente de la Medicina, pero no debemos olvidar su componente básico biológico. A veces se olvida, pero considero necesario que para el avance de la investigación de las Ciencias Odontológicas se tengan

en cuenta estos conocimientos. Un ejemplo de esto lo tenemos en el campo de la Periodoncia, en la etiología de la enfermedad periodontal, se ha pasado de un componente exclusivamente oral, la producción por parte de la placa bacteriana a la concepción de un componente inflamatorio que la hace tener nexos de unión con otras áreas de la patología sistémica como la enfermedad cardiovascular y la diabetes, entre otras.

IMPORTANCIA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

La primera pregunta que nos surge es por qué la enfermedad periodontal tiene tal trascendencia que la hace formar parte de una sola disciplina en el campo de la Odontología. Esto se explica en que cualquier enfermedad para el ser humano adquiere su importancia por dos hechos fundamentales: por su capacidad para matar y por su prevalencia en la población. Un ejemplo claro lo tenemos en la infección por el virus de ébola. Producía la muerte en casi todas las personas que infectaba, pero afectaba hasta ahora a un grupo muy reducido de personas en un lugar recóndito. No ha adquirido importancia hasta que no ha afectado a un grupo de población más numeroso, como ocurrió el pasado año, y con altas tasas de mortalidad. Es claro que la enfermedad periodontal no produce la muerte del individuo, pero sí es evidente que la pérdida de la dentición, que sobre todo se produce en las fases finales de la vida, conduce a un deterioro en la calidad de vida evidente. La dificultad o, a veces, la imposibilidad de masticar adecuadamente la comida, produce un deterioro de la nutrición de la persona que conlleva un incremento en la aparición o en la evolución de diversas patologías por déficit de elementos nutricionales típicas del envejecimiento. Lo que sí es evidente es la altísima prevalencia de la enfermedad periodontal en sus dos cuadros clínicos fundamentales: la gingivitis, que produce una inflamación reversible de la encía, y la periodontitis, que produce la pérdida de altura del hueso alveolar y la consiguiente pérdida de toda la dentición. Se calcula que la gingivitis afecta a la población en un 50 a 60 % en la adolescencia. La periodontitis por encima de los 35 años de edad afecta a un 20 a 30% de los individuos, en sus formas moderadas, y a un 5 a 10 % en sus formas avanzadas^{1,2}. Es, junto con la caries, la causa principal de pérdida de la dentición. En todos los estudios epidemiológicos el principal factor asociado es la ausencia de higiene oral.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

Este dato epidemiológico relevante que sugieren los estudios epidemiológicos de una relación directa de la enfermedad periodontal con la ausencia de higiene oral y la gravedad de ella con el incremento de la edad, es lo que ha generado la concepción de la etiología que ha prevalecido durante los últimos 50 años. La cavidad oral es una cavidad en contacto continuo con el exterior en la cual siempre encontraremos microorganismos, por tanto, por definición es una cavidad séptica. Para tener unas condiciones de salud adecuadas es necesario que la agresión que suponen esos microorganismos no alteren las condiciones de los tejidos orales. El problema es que esos microorganismos, para poder sobrevivir utilizan todas sus habilidades; entre ellas, la más importante es que se asocian entre sí para acumularse sobre distintas superficies. En la cavidad oral, el diente, como superficie inalterable que es, permite que las bacterias se depositen sobre él formando una placa bacteriana. En los últimos años se ha considerado que incluso esa placa altera las condiciones metabólicas y de expresión génica de las bacterias considerándosela como un biofilm. Esto tiene trascendencia pues se ha demostrado que

el comportamiento de una bacteria cambia según la cultivemos en una placa de Petri o forme parte de un biofilm. Por ejemplo, se ha visto que la resistencia a los antibióticos se ve incrementada cuando forma parte del biofilm no existiendo una correlación con los datos de laboratorio.

Pero este dato epidemiológico, que supone que la ausencia de higiene oral implica un incremento de microorganismos en la cavidad oral y la aparición de la enfermedad periodontal, debe estar corroborado por la experimentación para poder establecer una relación causa-efecto. Así está demostrado, desde los estudios hechos en los sesenta por Löe³, que la placa bacteriana en modelo humano produce la gingivitis. En cambio, los estudios de producción de periodontitis no se pueden realizar en humanos por razones éticas, al ser una enfermedad con efectos irreversibles, como es la pérdida de altura de hueso alveolar. Los datos que existen provienen de experimentación con modelos animales, en ellos se demuestra que la placa produce periodontitis y en estudios clínicos de resultados del tratamiento periodontal en pacientes se demuestra que es imprescindible un control de placa por parte del paciente para conseguir mantener la salud periodontal. Específicamente se han asociado diferentes microorganismos con la etiología, entre ellas, los principales son la *Porphyromona gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola*, además del *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*⁴.

Pero el esquema simple de infección como etiología principal de la periodontitis no sustenta ciertos datos clínicos y epidemiológicos. Existen pacientes en los que, a pesar de no tener una buena higiene, no producen periodontitis; en cambio otros que tienen una buena higiene, se someten a cuidados profesionales y pueden perder soporte óseo. Por otra parte, en estudios epidemiológicos realizados en los años ochenta⁵ demostraron que a pesar de que las cifras de placa y cálculo son elevadas la pérdida de inserción se produce en menos del 10 % de las superficies dentarias y que el 75 % de los dientes con pérdida de inserción superior a 7 milímetros ocurre solo en el 30 % de los sujetos. En pocas palabras, la enfermedad periodontal avanzada no está igualmente repartida en la población y no se correlaciona tan estrechamente con la placa, afectando de manera avanzada a una parte concreta de la población. Otro estudio longitudinal de 15 años de seguimiento hecho por Löe⁶ demostró que parte de la población no sometida a ningún cuidado odontológico evolucionaban un 8 % con una progresión rápida, otro 11 % no progresaban y un 81 % progresaban lentamente, concluyendo que otras variables distintas a la edad, placa e inflamación gingival son determinantes para el progreso de la enfermedad. De todos estos datos se deduce el concepto de población susceptible: ante la misma cantidad de placa, por tanto de infección, una parte de la población produce enfermedad y otra no, además de que la gravedad de las lesiones varían entre distintas personas⁷.

Otro dato importante incorporado a la patogenia viene de los estudios de seguimiento de la progresión de la enfermedad periodontal. Antes se creía que la periodontitis progresaba de una manera continua, de tal forma, que todos los sitios de la cavidad oral, poco a poco, iban perdiendo soporte como consecuencia ineludible de la placa bacteriana. Pero el análisis detallado de la evolución de la enfermedad demuestra que la progresión es por brotes asincrónicos y aleatorios, de tal forma que determinadas zonas de la boca progresan en distinto momento y con distinta intensidad⁸, no pudiéndose explicar esto por la etiología bacteriana.

Todos estos datos complican el concepto simplista de una infección como causa primaria volviendo la vista a la respuesta del individuo ante esa agresión bacteriana⁹. Debe existir algún mecanismo específico de cada individuo que ante la misma agresión produce en unos casos una lesión reversible, la gingivitis, y en otros casos se produce la pérdida de soporte óseo irreversible, la periodontitis.

LA INFLAMACIÓN EN LA PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

El mecanismo de defensa del organismo ante una agresión lo constituye una serie compleja de procesos englobados dentro del concepto de inflamación. Puede que la explicación estribe en que la periodontitis englobe una respuesta inflamatoria alterada. Pero hemos de tener presente que el mecanismo inflamatorio es un proceso no específico de la cavidad oral, es el mismo en cualquier lugar del organismo. Hoy en día, la periodontitis se ha relacionado con varias enfermedades sistémicas, entre ellas, la enfermedad cardiovascular y la diabetes como las más destacables, en las que además, en los últimos años, se ha demostrado que tienen en la inflamación uno de sus principales mecanismos patogénicos. Por otra parte, no olvidemos que la periodontitis tiene una relación con la edad y que los procesos que explican el envejecimiento son fundamentalmente una alteración del metabolismo y falta de respuesta ante el estrés, que en este caso podría ser una infección. Por tanto, sería lógico pensar que pudiera estar alterada la respuesta inflamatoria en la periodontitis y fuera el nexo de unión con las enfermedades sistémicas.

El esquema clásico, que hasta ahora se tenía de la inflamación, incluye una serie de procesos reactivos descritos a nivel tisular y que podrían resumirse en los siguientes eventos:

- Cambios vasculares como vasodilatación, incremento permeabilidad capilar, extravasación de plasma, generación de mediadores inflamatorios e incremento del número de vasos con ectasia sanguínea.

- Células inflamatorias, los leucocitos acceden al foco de infección desde la sangre adhiriéndose a las células endoteliales y atravesando la pared capilar. Liberan mediadores inflamatorios y fagocitan los elementos agresores. La inflamación aguda la median los granulocitos y la crónica los monocitos y linfocitos.

- Mediadores de inflamación y sus receptores de membrana. Todos los procesos inflamatorios están mediados por diferentes moléculas que activan los procesos en cascada. Así tenemos el sistema de complemento, de quininas, de complemento y de fibrinólisis. Todos producen su efecto mediante la activación de receptores situados en la membrana celular. Estos son proteínas que activan distintos procesos metabólicos celulares.

- Destrucción tisular y efectos sistémicos. Un paso importante es destruir los tejidos afectados y aislarlos mediante las metaloproteinasas. Esto produce efectos sistémicos como incremento de la temperatura corporal, aumento de la frecuencia cardiaca y respiratoria y alteraciones del conteo de células en sangre.

- Control de la agresión y destrucción de los patógenos. El principal mecanismo de eliminación de patógenos es la fagocitosis. Es el proceso de atrapamiento realizado por los linfocitos y macrófagos y su destrucción por los lisosomas. Estos contienen un mecanismo oxígeno dependiente, realizado por medio de especies reactivas del oxígeno y otro no oxígeno dependiente, por medio de enzimas proteolíticas.

- Curación/Recuperación. La inflamación puede evolucionar a una resolución completa, fibrosis, formación de absceso o inflamación crónica.

LA ALTERACIONES METABÓLICAS INTRACELULARES EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y EN OTRAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Todos estos mecanismos describen reacciones en el ámbito tisular que pueden tener lugar en cualquier órgano de nuestro cuerpo. Pero hemos de tener en cuenta que esos tejidos están constituidos por células que son la estructura individual básica de vida que tenemos. Por tanto, para entender la inflamación debemos conocer los procesos metabólicos intracelulares que se desencadenan y si estos funcionan adecuadamente. Estos procesos son universales, así cada célula del organismo reacciona ante la agresión con mecanismos iguales, tanto si es un fibroblasto gingival como si es un hepatocito, una neurona o un cardiomiocito. En los últimos años se han incorporado a la investigación técnicas muy complejas que nos han permitido avanzar en el conocimiento de esos mecanismos a niveles moleculares con una precisión asombrosa y relacionarlos con muchas patologías. Estos procesos fisiológicos metabólicos intracelulares relacionados con la inflamación se pueden agrupar en los siguientes apartados.

a) Aislamiento/individualización: membrana celular

Todas las células necesitan de una membrana que la aisle del exterior y mantenga su individualidad. Es una estructura propia presente en todas las formas de vida desde el más primitivo microorganismo unicelular procarionta hasta los organismos pluricelulares eucariotas. Separa el interior de la célula y protege sus componentes sensibles del medio externo que puede ser agresivo. Permite la generación de los diferentes procesos metabólicos mediante condiciones específicas. También se encuentra dentro de la célula al compartimentar funcionalmente las distintas organelas citoplasmáticas como la mitocondria, los lisosomas y el aparato de Golgi. Pero no solo es una barrera inerte sino que contiene dispositivos y filtros que regulan el transporte de sustancias a través de ella, la endocitosis, la exocitosis, la comunicación intercelular y la traducción de señales. Hace que dentro de la célula haya distintos ambientes que permiten distintas actividades enzimáticas. Consiste en una bicapa lipídica atravesada por proteínas que la atraviesan totalmente o solo ancladas en una capa. Todos los lípidos y proteínas se difunden por el plano de la membrana a menos que se limite por las proteínas extrínsecas asociadas al citoesqueleto. Es una estructura dinámica y fluida y sus componentes se mueven por medio de unos microdominios denominados "lipid rafts"¹⁰ que lo constituyen glicosfingolípidos y receptores proteicos. Esos microdominios especializados de la membrana sirven como centros para el ensamblado de moléculas de señal que influyen en la fluidez de la membrana y regulan la neurotransmisión.

Todas las membranas están estructuradas de una forma parecida, los lípidos forman estructuras laminares que son impermeables limitando distintos compartimentos. Las proteínas de la membrana permiten el transporte y comunicación a través de la membrana y sirve de enlace entre el citoesqueleto y la matriz extracelular. Pero aunque la estructura sea la misma, la composición varía entre distintas células y entre distintas organelas celulares, permitiendo funciones distintas. La diversidad fisiológica depende de las proteínas presentes en cada membrana y de la forma de interactuar con los lípidos. Aunque las proteínas son los mediadores más importantes de la función concreta de

cada membrana, los lípidos cada vez más se reconocen su participación en los procesos asociados a la membrana. La composición varía mucho, pues la proporción de lípidos y proteínas va desde 1/4 a 4/1. Por ejemplo, la membrana de mielina, que aísla el axón de la neurona, contiene menos del 25 % de proteínas y la membrana interna mitocondrial, implicada en la generación de energía, es del 75 %. También, la composición de los lípidos varía mucho influyendo en la organización de las proteínas.

Los lípidos son moléculas orgánicas muy heterogéneas que tienen en común su insolubilidad en agua ser solubles en éter, cloroformo y benceno. Son responsables de la comunicación inter e intracelular y los principales proveedores de energía por medio, sobre todo de los ácidos grasos que generan una cantidad elevada de moléculas de ATP y son la fuente energética principal del corazón y del músculo esquelético, pero no del cerebro que usa la glucosa. Pueden ser sintetizados por el organismo, excepto en el caso de los ácidos grasos denominados esenciales, que deben ser ingeridos como el ácido linoleico y alfa linoleico. La composición lipídica de la membrana varía según la dieta ingerida y las condiciones fisiológicas. La longitud y grado de insaturación de los ácidos grasos influye en la dinámica y estructura de la bicapa lipídica, por ejemplo los ácidos grasos insaturados, como el palmitato, disminuyen significativamente la fluidez¹¹. Está perfectamente aceptado que las enfermedades cardiovasculares y metabólicas tienen alterada la composición de la membrana celular. Así los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga modulan la función mitocondrial y mejoran la sensibilidad a la insulina¹². El consumo de grasas-trans son un factor de riesgo en la enfermedad cardiovascular¹³. La composición de ácidos grasos de las células involucradas en la respuesta inflamatoria como el contenido de ácido araquidónico, ácido docosahexanoico y ácido eicopentanoico son importantes¹⁴. Desde la década de los años ochenta existen datos de que los ácidos grasos son capaces de modular la respuesta inmune. Los ácidos grasos poliinsaturados Ω -3 tienen capacidad antiinflamatoria al cambiar la composición de la membrana celular alterando las señales entre células y modificando los "lipid rafts"¹⁵.

Nosotros hemos obtenido datos en este campo que relacionan cambios en la ingesta de grasas con cambios orales. Si sabemos que la edad está relacionada con la periodontitis y la enfermedad cardiovascular hemos querido evaluar el impacto de distintas dietas grasas. Nuestra aportación viene de los resultados de un modelo animal de envejecimiento que hemos desarrollado. Durante toda la vida del mismo, administramos tres distintos tipos de dieta: aceite de oliva virgen rica en ácidos grasos monoinsaturados, aceite de girasol rica en ácidos grasos poliinsaturados Ω -6 y aceite de pescado rica en ácidos grasos poliinsaturados Ω -3. Demostramos que se pierde más altura de hueso alveolar con la dieta de aceite de girasol y que las otras dos dietas mejoran la actividad mitocondrial¹⁶. En otro trabajo hemos demostrado en pacientes periodontales que los ácidos grasos en plasma están significativamente más elevados¹⁷. Por tanto, aportamos datos de que la dieta influye en la fisiología del periodonto.

b) Producción de energía: mitocondria

Todo el proceso inflamatorio implica una serie de reacciones bioquímicas que requieren energía para que se lleven a cabo. La célula la obtiene por la combustión por medio del oxígeno de los alimentos, como la glucosa, ácidos grasos y aminoácidos, en la denominada respiración aeróbica. La energía liberada se usa para sintetizar la molécula de ATP (adenosin trifosfato) que es la pila de combustible que alimenta las

reacciones de biosíntesis y transporte de moléculas y la locomoción. Es la forma más eficaz de producción de energía, una molécula de glucosa produce 34 moléculas de ATP en la respiración aeróbica y 2 en la anaeróbica. El lugar donde tiene lugar este proceso es la mitocondria, que es una organela con una doble membrana que se encuentra en todas las células eucariotas. Contiene cuatro compartimentos: la membrana externa, el espacio entre membranas, la membrana interna, que presenta invaginaciones o crestas y la matriz mitocondrial. La mitocondria era una proteobacteria que por endosimbiosis fue englobada dentro de otra célula eucariota o archae hace millones de años en los orígenes de la vida. A ella le cedió parte de su ADN conservando una pequeña cadena circular que se hereda exclusivamente por vía materna. El ATP es generado en la membrana interna de la mitocondria por medio de un proceso denominado fosforilación oxidativa. Este proceso se lleva a cabo en la cadena respiratoria mitocondrial que lo constituyen cinco complejos multiproteicos que median la cadena de transporte de electrones y produce un gradiente que transforma el ADP en ATP. El ser un proceso más eficiente en producción de energía que la respiración anaeróbica tiene el inconveniente de la generación de especies reactivas del oxígeno como resultado de la prematura reacción de los electrones con el oxígeno en los complejos I y III. Son altamente reactivas debido a la presencia de electrones desapareados degradando todo tipo de moléculas y provocando daño e incluso la muerte celular. El organismo tiene la capacidad de desactivarlas por medio de los sistemas antioxidantes como son vitamina C, vitamina E, glutatión, catalasa, superoxidodismutasa y varias peroxidasas. Debe existir un equilibrio entre oxidantes y antioxidantes, es el denominado estrés oxidativo, para que la célula pueda funcionar adecuadamente¹⁸. Se pueden dañar todos los componentes celulares como las proteínas, los lípidos, el ADN, pero también las especies reactivas del oxígeno funcionan como mensajeros celulares, activando procesos fisiológicos, que si están en desequilibrio pueden modificar la señalización celular. Se asume que los cambios en el estrés oxidativo afecta a la inflamación y a diversos procesos patológicos como la enfermedad cardiovascular, la diabetes y el síndrome metabólico. Un ejemplo del efecto del estrés oxidativo mitocondrial es la influencia de la dieta lipídica en la miocardiopatía diabética. El exceso en la ingesta de ácidos grasos produce una masiva producción de radicales libres que alteran la función mitocondrial activando la apoptosis y la acción de la insulina¹⁹.

En los trabajos que hemos publicado hemos demostrado que los pacientes que sufren periodontitis hay una disminución de la coenzima Q10, que es un antioxidante natural, y de la actividad citrato sintasa, que es expresión de actividad mitocondrial. Además, el lipopolisacárido del periodontopatógeno *Porphyromona gingivalis* produce un incremento del estrés oxidativo y de la disfunción mitocondrial en el fibroblasto gingival²⁰. Por tanto, la alteración del funcionamiento mitocondrial, que puede afectar a procesos inflamatorios como la enfermedad cardiovascular, la diabetes y el síndrome metabólico, puede ser el nexo común con la periodontitis, como hemos propuesto recientemente en varios trabajos^{21,22}. Esto lo hemos corroborado por otros resultados obtenidos con los efectos tanto invitro como invivo de uno de los antioxidantes más utilizados: la coenzima Q10. Hemos comprobado que es capaz de mejorar los daños producidos por el lipolisacárido de la *Porphyromona gingivalis* mejorando el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial e incrementado la biogénesis mitocondrial²³. También hemos constatado que en el mismo modelo de envejecimiento y dieta que utilizamos para

ver los efectos en la pérdida de altura alveolar, la adición de coenzima Q10 revierte los efectos deletéreos que produce la dieta de girasol rica en ácidos grasos poliinsaturados Ω -6²⁴.

c) Control de la producción de energía: sistema AMPK

Como hemos visto, la mitocondria es la batería recargable de la célula que mediante el balance entre ATP y ADP provee de energía a todas las reacciones metabólicas. El ATP es generado por la ATP sintasa mitocondrial, se carga la batería, esta es usada para todas las funciones celulares que requieren energía por medio de la hidrólisis de ATP a ADP y fosfato, se descarga la batería. La generación de ATP tiene que estar en equilibrio con su consumo, por tanto es esencial un sistema que identifique el equilibrio entre ellos. Este sistema está mediado por el conocido como AMPK: la proteína quinasa activada por Adenosin Monofosfato. Se activa con el aumento de relación Adenosin Monofosfato AMP-Adenosin Trifosfato ATP. En general, El AMPK arranca los procesos catabólicos que generan ATP detiene los procesos anabólicos que consumen ATP. Así es considerado un detector de energía celular, el cual ayuda al balance energético de la célula y al consumo de calorías. Es una enzima compuesta por 3 proteínas cuyos genes reguladores se encuentran en el genoma de toda célula eucariota, desde una simple levadura a una neurona. Se activa no solo por el incremento en la proporción ADP/ATP sino también por el calcio, radicales libres del oxígeno y productos como el resveratrol²⁵. El efecto que produce su activación es la estimulación de la oxidación de ácidos grasos hepática, inhibición de la síntesis de colesterol, de triglicéridos, de la lipólisis de los adipocitos y la lipogénesis, la estimulación de la oxidación de los ácidos grasos en el músculo esquelético y de la captación de glucosa y modula la secreción de insulina por la célula beta del páncreas. Debido a que el estado energético de la célula es un factor crucial en todos los aspectos de su funcionalidad, no es sorprendente que tenga influencia esencial en el metabolismo, crecimiento celular. El AMPK se encuentra en los organismos unicelulares eucariotas y está en los organismos pluricelulares regulando la producción de energía en esas células de una forma autónoma. Sin embargo, han desarrollado nuevas funciones pues regula el balance energético controlando las hormonas y adipoquinas que regulan el balance energético de todo el organismo. El mantenimiento de la homeostasis energética de todo el cuerpo implica: la regulación de captación de glucosa por medio del transportador de glucosa tipo 4 en la contracción muscular, la promoción de la captación de ácidos grasos por el cardiomiocito, la regulación de biogénesis mitocondrial y la mitofagia, la regulación de la biosíntesis de lípidos, carbohidratos, proteínas y ARN ribosómico, la mediación del efecto de las hormonas y otros agentes en el hipotálamo los cuales regulan el ritmo circadiano, la toma de alimentos y el gasto de energía. Mediante la activación de los mecanismos de biosíntesis que requieren el crecimiento celular tiene efectos citostáticos y explica por qué uno de sus activadores, el LKB1, es un supresor de tumores. En consonancia con su papel en la preservación de la homeostasis de la energía celular, el AMPK también regula a la baja los procesos que requieren ATP fuera del metabolismo, incluyendo el progreso a través del ciclo celular (otro posible efecto supresor tumoral) y el disparo de potenciales de acción en neuronas²⁶.

Estos datos pueden ayudar a la explicación de algunos procesos inflamatorios como la enfermedad cardiovascular y la periodontitis. Se ha demostrado una asociación con la patología cardiovascular, ya que el AMPK disminuye la vulnerabilidad de la placa de

ateroma y, por tanto, favorece su ruptura²⁷. En nuestros estudios²⁸ hemos comprobado en un modelo animal que el lipolisacárido de la *Porphyromona gingivalis* y en pacientes infartados con periodontitis se produce una reducción de la fosforilación del AMPK.

d) Reconocimiento de la agresión: el inflammasoma

La agresión biológica a un ser vivo busca su destrucción o degradación para poder usar sus componentes como nutrientes. Si sabemos que la inflamación consiste en la defensa del organismo ante la agresión, hemos de tener en cuenta que el primer paso que tiene que tener lugar en un organismo pluricelular es el reconocimiento de la agresión ya sea mediada por una bacteria o por algún producto nocivo. Esto se realiza por medio de los receptores de reconocimiento de patrones (PPR). Se encuentran en células hematopoyéticas y no hematopoyéticas como macrófagos, células dendríticas y células epiteliales. Estos son proteínas que están en la membrana, que se conocen como los receptores de tipo Toll y tipo leptina C, o en el citoplasma celular como el receptor tipo Nod y tipo RIG-1. Estos permiten a la célula de la inmunidad innata responder a los patrones moleculares asociados a patógenos, los PAMP, y a los patrones moleculares asociados a daño celular, los DAMP. Los PAMP son moléculas de origen microbiano que no son producidas por las células de los mamíferos, como ácidos nucleicos específicos, proteínas bacterianas y componentes de la pared celular como lipoproteínas y lipopolisacáridos. En cambio, los DAMP son moléculas propias del organismo que avisan del estrés celular, del daño o de la muerte celular no fisiológica. La respuesta inmune ante los microorganismos se acompaña de la producción de citoquinas, sobre todo de tipo interleukinas beta y 18. Estas tienen un mismo mecanismo de maduración y secreción y son liberadas de su precursor el complejo de cisteína caspasa 1 y 11 denominado inflammasoma. Es un complejo multiproteico, que actúa como un regulador maestro de la respuesta inmune que reconoce en el citosol y en los distintos compartimentos intracelulares la presencia de los PAMP y DAMP. Se ha descubierto en varias células pero sobretodo en las células epiteliales de los tejidos con superficies mucosas y la línea mieloide. Se sabe que se forman al menos cuatro distintos tipos de inflammasomas con composiciones distintas ante estímulos. Son las proteínas NLR: NLRP1b, NLRP3, NLRP4, y NLRP6, además la AIM2 que ensambla el inflammasoma. Una vez segregadas las IL β y 18 median una respuesta a la infección a nivel local y sistémico produciendo fiebre, activación de células T y B, producción de anticuerpo, la quimiotaxis de los leucocitos y la muerte celular producida en la inflamación. También, producen la piroptosis que es una muerte celular secundaria a la inflamación. Es un mecanismo esencial por medio del cual el inflammasoma contribuye a la respuesta ante los patógenos Gram negativos²⁹. Por otra parte, está implicado en la inactivación de enzimas glicolíticas y la activación de elementos reguladores de los esteroides que hacen permitir hacer frente a la agresión³⁰.

Se ha relacionado la activación del complejo inflammasoma con enfermedades autoinmunes y con inflamación reactiva como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Addison y de Crohn³¹. La inflamación es uno de los elementos que está detrás de la resistencia a la insulina y la obesidad. Se ha establecido que la IL β actúa sobre la célula beta del páncreas y también periféricamente en los individuos obesos. El inflammasoma es activado por la glucosa elevada, los ácidos grasos y ácido úrico³².

La periodontitis como proceso eminentemente inflamatorio tiene en estos aspectos una posible explicación. En nuestro estudio citado previamente citado en el que hemos

visto en un modelo in vitro e in vivo³¹, hemos comprobado en el modelo animal que el lipolisacárido de la *Porphyromona gingivalis* produce una activación del inflammasoma y en pacientes infartados con periodontitis demostramos un incremento de los niveles séricos de Interleuquina beta.

e) Eliminación de desechos: apoptosis, autofagia

Toda forma de vida debe aprovechar al máximo la energía y eliminar cualquier estructura, ya sea una célula como una organela celular que no sea necesaria, adaptándose, en cada momento, a los cambios de los requerimientos funcionales y del medio ambiente. Esto se realiza mediante los mecanismos de apoptosis y autofagia.

La apoptosis se define como la muerte celular programada que ocurre en los organismos pluricelulares a diferencia de la necrosis que es la muerte traumática. Por ejemplo, el desarrollo de la mano implica la apoptosis del tejido interdigital y se calcula que entre 50 y 70 millones de células sufren apoptosis cada día. El fallo de la apoptosis contribuye a la formación de tumores, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardíacas, enfermedad de Parkinson y el Alzheimer. Se activa con señales extracelulares e intracelulares. Las extracelulares pueden ser toxinas, hormonas factores de crecimiento, óxido nítrico y citoquinas, que pueden activar o inhibir el proceso. Las intracelulares se activan en respuesta al estrés mediado por los glucocorticoides, el calor, la radiación, la privación de nutrientes, la infección vírica, la hipoxia y el incremento del calcio intracelular. Requiere la permeabilización de la membrana mitocondrial, que está regulada por la familia de las proteínas Bcl-2 y produce la activación de caspasas y la consiguiente muerte celular. Las caspasas son un grupo de enzimas que degradan polipéptidos que también actúan como protectores de los efectos nocivos de las células muertas³³. Se han relacionado enfermedades con alteraciones en la apoptosis, como el cáncer, enfermedades neurológicas (Parkinson y Alzheimer), enfermedades cardíacas y autoinmunes (tiroiditis y artritis reumatoide). Incluso se están estudiando distintas terapéuticas basadas en la regulación de la apoptosis³⁴.

La autofagia es un proceso metabólico, homeostático y esencial para que la célula pueda degradar sus propios componentes dañados o inservibles. Es un proceso que permite a las células eucariotas sobrevivir en condiciones difíciles, regulando la homeostasis de la energía y controlando la calidad de sus organelas y proteínas. En los organismos pluricelulares puede ser un mecanismo de defensa para hacer frente al estrés. Es un proceso en el que porciones del citoplasma son englobadas por vesículas de doble membrana, los autofagosomas, que se unen a lisosomas y degradan su contenido. Niveles basales de autofagia contribuyen al mantenimiento de la homeostasis intracelular garantizando la rotación de los componentes supernumerarios, envejecidos, y/o dañados. Se activa en caso de déficit de nutrientes, estrés del retículo endoplásmico, desarrollo, infección microbiana y enfermedades que cursan con acumulación de agregados proteicos. Bajo ciertas condiciones de desnutrición la autofagia puede proveer a la célula de sustratos metabólicos, por tanto es un mecanismo de supervivencia importante. Puede actuar tanto como protector de la célula ante los patógenos intracelulares, teniendo un papel esencial en la inmunidad, como en la muerte celular³⁵. A la autofagia se le atribuye un efecto citoprotector, pues retrasa la muerte celular y en otros casos induce la muerte celular activando la apoptosis. También juega un papel esencial en la inmunidad e inflamación, pues protege de las enfermedades

autoinmunes e inflamatorias. Los defectos en la autofagia contribuyen al incremento en la susceptibilidad a la infección, a su cronificación y a las enfermedades autoinmunes. También contribuye a las enfermedades metabólicas asociadas a inflamación como la diabetes y la obesidad, asociadas a través de la resistencia a la insulina. La obesidad se asocia con la acumulación y activación de macrófagos y células T en el tejido adiposo y la producción de citoquinas con TNF α y IL6. El fallo de la autofagia puede contribuir a la respuesta inflamatoria alterada que se relaciona con el síndrome metabólico³⁶. La autofagia puede eliminar las mitocondrias dañadas y potencialmente dañinas mediante un proceso denominado mitofagia. Este proceso junto con la autofagia reduce la propensión a la apoptosis, estando relacionados todos los procesos entre sí.

En nuestro grupo de trabajo hemos demostrado que la autofagia está involucrada en la periodontitis³⁷. Así en las células mononucleares de pacientes con periodontitis mostramos un incremento en la expresión de genes de autofagia y la producción elevada de radicales de oxígeno libres. En los fibroblastos gingivales cultivados y tratados con el lipolisacárido de la *Porphyromona gingivalis* hay un incremento de las proteínas relacionada con la autofagia, la ATG12 y la LC-3, y observamos que la reducción de la producción de radicales libres del oxígeno reduce la autofagia, mientras que la inhibición de la autofagia en células infectadas reduce la apoptosis, lo que nos demuestra el papel protector de la autofagia.

RELEVANCIA CLÍNICA DE LOS DATOS Y NUEVAS PERSPECTIVAS EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

La relevancia que nos deparan todos estos datos es muy importante y, a nuestro entender, proponen renovar ciertos aspectos trascendentales en la periodoncia que podríamos resumir en varios aspectos:

En primer lugar, el esquema en el que la enfermedad periodontal es exclusivamente una enfermedad infecciosa debe ser mejorado y ampliado. El efecto del biofilm dependerá de la respuesta del hospedador sobre el que esté actuando y del efecto que esa infección, produce que es el mecanismo de la inflamación. No olvidemos que la inflamación es un mecanismo de defensa del organismo ante la agresión que intenta degradarlo. Hasta ahora se explicaba mediante un proceso de tipo vascular y descrito sus efectos a nivel tisular. Pero la incorporación de nuevas tecnologías nos permite un conocimiento de los mecanismos metabólicos intracelulares involucrados y dar perspectivas nuevas en las alteraciones de la respuesta inflamatoria.

En segundo lugar, todos estos mecanismos celulares inflamatorios no son exclusivos de la enfermedad periodontal, sino que se comparten con innumerables patologías sistémicas, entre ellas la enfermedad cardiovascular y la diabetes. Son enfermedades con las cuales hasta ahora se les atribuía relaciones de tipo epidemiológico, pero estas deben explicarse por datos clínicos o patogénicos. Los datos que hemos expuesto nos permiten vislumbrar que existen mecanismos inflamatorios de tipo metabólico intracelular que son compartidos por varios procesos patológicos. Puede que esto oriente a que exista un punto común patológico en todos ellos y que dependiendo de donde se produce la agresión darían lugar a distintas patologías.

En tercer lugar, si esto se demuestra de manera definitiva en los próximos años, el enfoque terapéutico tendría que cambiar de una manera drástica. No solo deberemos enfocar el tratamiento con estos nuevos aspectos para conseguir eliminar la enfermedad,

sino que sería más importante controlar el grado de susceptibilidad que tiene el paciente ante la agresión infecciosa. Para ello se debería identificar a esa población susceptible que tiene la respuesta inflamatoria alterada antes de que aparezca la enfermedad y evitando con dietas, cambios de hábitos de vida o fármacos el desarrollo de la patología. En cuarto lugar, esto implicaría que la formación, la docencia de la Odontología y sobre todo de la Periodoncia debe cambiar en los próximos años. Se debe profundizar en el conocimiento de estos procesos fisiológicos y en las enfermedades de tipo sistémico relacionadas que permitan al profesional en el futuro ser más eficiente en sus resultados terapéuticos.

Indudablemente el futuro nos deparará cambios y novedades en la Odontología y en concreto en la Periodoncia que son apasionantes. Se debe pasar de una concepción de la enfermedad periodontal de exclusivo origen oral a la consideración de un origen general compartido con enfermedades sistémicas.

He intentado con esta exposición dar perspectivas nuevas de lo que puede ser la evolución de nuestra profesión basándome en los datos que la investigación científica pone a nuestra disposición.

Esperando haber estado a la altura de lo que supone tan insigne institución, la Academia de Ciencias Odontológicas, que ha tenido a bien recibirme como miembro Académico de Número, les agradezco su atención.



BIBLIOGRAFÍA

1. Encuesta de Salud Oral en España 2005. *RCOE* 2006;11(4):409-456.
2. König J, Holtfreter B, Kocher T. Periodontal health in Europe: future trends based on treatment needs and the provision of periodontal services—position paper 1. *Eur J Dent Educ* 2010 May; 14 Suppl 1: 4-24.
3. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965 May-Jun; 36: 177-87.
4. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998 Feb; 25(2): 134-44.
5. Baelum V, Fejerskov O, Karring T. Oral hygiene, gingivitis and periodontal breakdown in adult Tanzanians. *J Periodontal Res* 1986 May; 21(3): 221-32.
6. Löe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol* 1986 May; 13(5): 431-45.
7. Thomson WM, Sheiham A, Spencer AJ. Sociobehavioral aspects of periodontal disease. *Periodontol* 2000 2012 Oct; 60(1): 54-63.
8. Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM, Lindhe J. New concepts of destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1984 Jan; 11(1): 21-32.
9. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000 1997 Jun; 14: 9-11.
10. Pike LJ. The challenge of lipid rafts. *J Lipid Res* 2009 Apr; 50 Suppl: S323-8.
11. Kien CL. Dietary interventions for metabolic syndrome: role of modifying dietary fats. *Curr Diab Rep* 2009 Feb; 9(1): 43-50.
12. Cascio G, Schiera G, Di Liegro I. Dietary fatty acids in metabolic syndrome, diabetes and cardiovascular diseases. *Curr Diabetes Rev* 2012 Jan; 8(1): 2-17.
13. Micha R, Mozaffarian D. Trans fatty acids: effects on cardiometabolic health and implications for policy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2008 Sep-Nov; 79(3-5): 147-52.
14. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients* 2010 Mar; 2(3): 355-74.
15. Yaqoob P. The nutritional significance of lipid rafts. *Annu Rev Nutr* 2009 29: 257-282.
16. Bullon P, Battino M, Varela-Lopez A, Perez-Lopez P, Granados-Principal S, Ramirez-Tortosa MC, Ochoa JJ, Cordero MD, Gonzalez-Alonso A, Ramirez-Tortosa CL, Rubini C, Zizzi A, Quiles JL. Diets based on virgin olive oil or fish oil but not on sunflower oil prevent age-related alveolar bone resorption by mitochondrial-related mechanisms. *PLoS One* 2013 Sep 16; 8(9): e74234.
17. Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Battino M, Granados S, Morillo JM, Bompadre S, Newman HN, Bullon P. Periodontitis is associated with altered plasma fatty acids and cardiovascular risk markers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20: 133-139.
18. Wallace DC, Fan W, Procaccio V. Mitochondrial energetics and therapeutics. *Annu Rev Pathol* 2010; 5: 297-348.
19. Dirx E, Schwenk RW, Glatz JF, Luiken JJ, van Eys GJ. High fat diet induced diabetic cardiomyopathy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011 Nov; 85(5): 219-25.
20. Bullon P, Cordero MD, Quiles JL, Morillo JM, del Carmen Ramirez-Tortosa M, Battino M. Mitochondrial dysfunction promoted by *Porphyromonas gingivalis*

lipopolysaccharide as a possible link between cardiovascular disease and periodontitis. *Free Radic Biol Med* 2011 May 15; 50(10): 1336-43.

21. Bullon P, Morillo JM, Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Newman HN, Battino M. Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? *J Dent Res* 2009 Jun; 88(6): 503-18.

22. Bullon P, Newman HN, Battino M. Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction? *Periodontol* 2000 2014 Feb; 64(1): 139-53.

23. Bullón P, Román-Malo L, Marín-Aguilar F, Alvarez-Suarez JM, Giampieri F, Battino M, Cordero MD. Lipophilic antioxidants prevent lipopolysaccharide-induced mitochondrial dysfunction through mitochondrial biogenesis improvement. *Pharmacol Res* 2015 Jan; 91: 1-8.

24. Varela-Lopez A, Bullon P, Battino M, Ramirez-Tortosa M, Ochoa JJ, Cordero MD, Ramirez-Tortosa CL, Rubini C, Zizzi A, Quiles JL. Coenzyme Q Protects Against Age-Related Alveolar Bone Loss Associated to n-6 Polyunsaturated Fatty Acid Rich-Diets by Modulating Mitochondrial Mechanisms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015 Jul 28. pii: glv063.

25. Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMP-activated protein kinase: a target for drugs both ancient and modern. *Chem Biol* 2012 Oct 26; 19(10): 1222-36.

26. Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012 Mar 22; 13(4): 251-62.

27. Cheng J, Qiao L, Xu X, et al. Lower AMP-activated protein kinase level is associated with the vulnerability of coronary atherosclerotic plaques by attenuating the expression of monocyte autophagy. *Coron Artery Dis* 2015 Jun; 26(4): 322-7.

28. Cordero MD, Díaz C, Pérez B, González-Valdayo M, Ruiz-Salmerón RJ, Fernández-Riejo P, Fernández-Palacín A, Navarro-Pando JM, Bullón P. Molecular Metabolic Parameters modified by *P. gingivalis*-LPS and their relationship with Myocardial Infarction and Periodontitis. Pendiente de publicación 2016.

29. Lamkanfi M, Dixit VM. Inflammasomes: guardians of cytosolic sanctity. *Immunol Rev* 2009 Jan; 227(1): 95-105.

30. Lamkanfi M, Dixit VM. Inflammasomes and their roles in health and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2012; 28: 137-61.

31. Lamkanfi M, Dixit VM. Inflammasomes and their roles in health and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2012; 28: 137-61.

32. Stienstrå R, Tack CJ, Kanneganti TD, Joosten LA, Netea MG. The inflammasome puts obesity in the danger zone. *Cell Metab* 2012 Jan 4; 15(1): 10-8.

33. Gordy C, He YW. The crosstalk between autophagy and apoptosis: where does this lead? *Protein Cell* 2012 Jan; 3(1): 17-27.

34. Favaloro B, Allocati N, Graziano V, Di Ilio C, De Laurenzi V. Role of apoptosis in disease. *Aging (Albany NY)* 2012 May; 4(5): 330-49.

35. Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature* 2008 Feb 28; 451(7182): 1069-75.

36. Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature* 2011 Jan 20; 469(7330): 323-35.

37. Bullón P, Cordero MD, Quiles JL, Ramírez-Tortosa M del C, González-Alonso A, Alfonsi S, García-Marín R, de Miguel M, Battino M. Autophagy in periodontitis

patients and gingival fibroblasts: unraveling the link between chronic diseases and inflammation. *BMC Med* 2012 Oct 17; 10: 122.



DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL
Excmo. Dr. D. Antonio Bascones Martínez



Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia,
Excmo. Sr. Secretario de la Comisión Gestora de la Academia
de Ciencias Odontológicas de España,
Excmo. Sras. y Sres. Académicos,
Señoras y Señores,

Tomo la palabra y me cabe el honor y satisfacción, una vez más, en nombre de la Academia, en presentar al profesor Pedro Bullón, catedrático de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla. Agradezco a nuestra corporación, que me haya aceptado para contestar el discurso de entrada y, por supuesto, recibirle como es preceptivo en este momento tan trascendental en la vida académica. Quiero compartir este honor con todos ustedes, con la familia del beneficiario y en particular con él. Ser acogido en la Academia de Ciencias Odontológicas de España no es un hecho que surja a diario y si su nombre ha sido una propuesta unánime se debe a que su trayectoria académica y profesional lo ha merecido. No en vano, un trabajo de tantos años tiene que tener su premio y valoración. Ha recorrido todos los peldaños de la carrera docente y, todos ellos, de una forma sobresaliente, por lo que es digno merecedor de su elección.

En este acto tan significado voy a exponer una serie de reflexiones acerca de la investigación y su importancia en la Universidad y en concreto en la rama que nos ocupa, la Estomatología.

La Universidad es, en palabras de Ortega y Gasset, la transmisión de la cultura, la enseñanza de la profesión y de la investigación. Para ello es necesario un compromiso con la verdad, es decir, adquirir y transmitir esta verdad sería uno de los pilares fundamentales donde asienta la esencia misma de la Universidad.

La relación entre la adquisición de la verdad y su posterior transmisión es tan íntima que llega a ser una referencia primordial en la labor docente e investigadora, pues aquella se labra y desarrolla en esta, marco indeleble del conocimiento. Pero en la Universidad no solo se crea y transmite el conocimiento, sino que también se cimientan los pilares básicos del desarrollo integral del hombre tanto en el aspecto humano personal como en el de la solidaridad. El profesor cincela, como arquitecto del saber ser y hacer, unos mimbres sobre los que asiente posteriormente el saber.

La diferencia entre los jóvenes y los viejos o mayores, no está en la distancia biológica de los años, sino en la actividad del espíritu y del intelecto. Se es joven cuando se está dispuesto para aprender y se es mayor cuando se quiere enseñar y se renuncia a aprender. Se está muerto, intelectualmente hablando, cuando ni siquiera se quiere enseñar. Esta es otra misión de la Universidad ser joven, no solo para enseñar, sino también para aprender. Lo importante no es formar discípulos que le sigan, sino discípulos que le superen, decía nuestro gran sabio Santiago Ramón y Cajal. A esto debemos dedicar nuestro tiempo tratando que nuestros alumnos nos superen para que ellos, así mismo, recaben también esa superación de sus otros discípulos y de esta manera la antorcha del conocimiento seguirá su camino. El binomio Investigación-Docencia requiere la adquisición, integración y transmisión del conocimiento y del saber para el desarrollo integral del hombre en la sociedad. Debe existir, pues, un equilibrio entre cultura humanística, técnica desarrollada, investigación y creatividad. Abogamos por la integración de todos estos parámetros y valores al contrario de Schleiermacher que distinguía la Escuela como una institución que enseña y no investiga, Universidad la

que enseña e investiga, y Academia la institución en que los investigadores se reúnen para comunicarse sus saberes.

Giner de los Ríos, a finales del siglo XIX diferenciaba la Universidad alemana como educadora, la inglesa como investigadora y la francesa y a su imagen la española como profesionalizadora. La Universidad debe abarcar estos tres niveles de investigación, educación y profesionalización.

Valga esta larga reflexión para incardinar la presencia del Prof. Bullón entre nosotros pues, no en vano, su actividad docente e investigadora justifican mis palabras.

Nació en Badajoz un día caluroso del mes de agosto en una familia numerosa, ya que nueve hermanos no es algo baladí. Esto le marcará toda la vida pues hará que su personalidad se labre en el esfuerzo y en la unión. A los pocos años se traslada a Sevilla, la ciudad de la alegría, la luz y el amor. "Y por los jardines de María Luisa/ Voy a recordarte el amor/ Susurrando palabras al aire/ Que Sevilla me dio la inspiración".

Se educó en el colegio alemán lo que le marcó un sentido del trabajo y del esfuerzo propio de esta enseñanza. Cursó la carrera de Medicina en esta universidad trabajando de alumno interno en Anatomía Patológica durante tres años. Cursó la especialidad de Estomatología y después de ejercer como profesor ayudante y adjunto llegó a la cima de la docencia con el grado de catedrático en el año 1989. Ocupa este cargo desde esta fecha hasta la actualidad. En la Facultad de Estomatología de Sevilla, primero, y de Odontología, después, ha ocupado todos los puestos que se puede tener, secretario, director del departamento, y decano. Ha sido el primer decano de la facultad de Odontología de 1994 hasta 2001, y posteriormente, de 2008 a 2015.

Pero su labor en la gestión, que ha realizado íntegramente y a pleno rendimiento, no ha sido obstáculo para escribir varios libros y más de 125 artículos internacionales de alto impacto. Su libro más característico es el de "Pacientes Especiales" que ha tenido varias ediciones.

En su labor investigadora es de destacar varios proyectos de investigación competitivos y otros con empresas del sector. Fruto de todo esto es el de ser investigador principal del grupo de investigación de la Junta de Andalucía CTS113 con el título: "Investigación etiología y patogenia periodontal, patología oral y enfermedades musculares".

Las líneas de investigación que ha desarrollado con más énfasis han sido las de patología periodontal, patología oral, enfermedades sistémicas relacionadas con periodontitis y sus mecanismos moleculares. Todo ello se retrata con sus publicaciones.

COMENTARIOS A SU DISCURSO

El cambio de la implicación oral a la sistémica en la patogenia de la enfermedad periodontal es un discurso sugestivo pues plantea una serie de aspectos novedosos en la periodontitis. El avance de la Ciencia Odontológica se muestra en este tema con todo su esplendor, ya que hay pocos temas que hayan tenido una variación tan importante en su enfoque patogénico. Como afirma nuestro recipiendario "es claro que la enfermedad periodontal no produce la muerte del individuo, pero sí es evidente que la pérdida de la dentición, que sobre todo se produce en las fases finales de la vida, conduce a un deterioro en la calidad de vida evidente". La enfermedad periodontal tiene una relación directa entre la higiene oral y la gravedad con el aumento de la edad.

Esta teoría que si bien es aplicable a la patogenia, sin embargo, no explica todo el proceso y es necesario ir a las condiciones generales del individuo. La agresión bacteriana, por sí misma, no es suficiente. Es la respuesta del hospedador la que modula el grado de enfermedad. Así que el simplismo de infección como etiología de la enfermedad ha dejado paso a algo más complejo en el que pivotan factores generales, hospedador, respuesta sistémica, etcétera. No es la misma enfermedad, aunque los microorganismos sean lo mismo, en un paciente normal que en un diabético y, mucho más, dependiendo con el grado de diabetes del individuo. Por ello en la patogenia se imbrican una serie de procesos como los cambios vasculares, los mediadores de la inflamación, las células inflamatorias, la destrucción tisular, etcétera.

Todo esto pone sobre la mesa que el mecanismo de formación de bolsa y pérdida de hueso responde a unas coordenadas diferentes de las que pensábamos hace años. Por ello, el enfoque ante la enfermedad ha cambiado ostensiblemente, ya que no solo es necesario controlar la infección sino también el grado de susceptibilidad del individuo. Es por ello que hemos pasado de un enfoque local a uno en el que es necesario una visión holística de la periodontitis.

Termino ya, sin querer agotar todo el tema de la disertación, apasionante por otro lado con las implicaciones a distancia de la periodontitis.

El Dr. Pedro Bullón ha traído un tema de rabiosa actualidad y le felicito por ello: la ocasión no merecía menos. Entra en nuestra Academia y le deseo, le deseamos, una fructífera colaboración y muchos años entre nosotros trabajando en provecho de la Ciencia Odontológica. Reitero mi felicitación a toda su familia.

He dicho.









