

**REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA DE GRANADA**

**ODONTOLOGIA REGENERATIVA:  
DE PROMETEO A LA CLINICA**

**DISCURSO**

Pronunciado por la

**ILMA. SRA. DÑA. RAQUEL OSORIO RUIZ**

en su recepción Académica

y

**CONTESTACION**

del

**ILMO. SR. D. JOSÉ ANTONIO GÓMEZ CAPILLA**

En sesión celebrada en el salón de actos de La Real Academia  
de Medicina y Cirugía

**GRANADA 2013**



## PRÓLOGO

**EXCMO. SR. PRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA DE  
MEDICINA Y CIRUGIA DE ANDALUCÍA ORIENTAL,  
EXCMAS. E ILMAS. AUTORIDADES,  
EXCMOS. E ILMOS. SRES. ACADÉMICOS,  
SEÑORAS Y SEÑORES:**

Sean mis primeras palabras para expresar mi más profundo agradecimiento. Agradecimiento, que comenzará por los Académicos que presentaron y respaldaron mi candidatura a esta Ilustre Corporación:

El Excmo. Prof. D. Vicente Pedraza, la Ilma. Profa. Dña. Rosa Sabatel, y el Ilmo. Prof. D. José Antonio Gómez Capilla, que además ha aceptado la ardua tarea de contestar este discurso de ingreso.

En segundo lugar, a todos y cada uno de los Académicos, que han hecho posible mi nombramiento. Sirva esta ocasión para reiterarles, públicamente, la mejor expresión de mis sentimientos de respeto y amistad, junto a mi agradecimiento por su apoyo para el ingreso en esta Docta Corporación.

Finalmente, y de ninguna manera en menor medida, quiero dejar también constancia de mi agradecimiento a la Excma. Profa. Dña. M<sup>a</sup> del Carmen Maroto, anterior presidente de la Real Academia, y a su Junta Directiva, que tuvieron a bien, con su propuesta, otorgarme este inmerecido honor.

Pertenezco, al cada vez más escaso grupo de personas que admiran a sus maestros, y profesan un profundo respeto a prestigiosas instituciones, como esta Ilustre Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental. Esta Real Academia requiere la renovación periódica de sus miembros, y gracias a ello,

puede estar siempre en una posición científica avanzada. De ahí el interés y la dificultad en la elección de los nuevos miembros, ya que de ellos va a depender el futuro de la Academia. Conocer a cada aspirante no debe ser una tarea sencilla y es normalmente, un período corto el que insume esta evaluación. Por esto, agradezco especialmente la confianza depositada y espero saber y poder estar a la altura de las circunstancias.

Es tradición aludir a los académicos que ocuparon idéntico puesto en el pasado. Se trata del sillón nº12, hasta hace poco ocupado por un ilustre predecesor, de valores extraordinarios. Él representó a la Odontología en esta Real Academia. El Ilmo. Dr. D. José Luís Gálvez Rodríguez es un gran odontólogo y maestro, que atesora amplios conocimientos y unas inmejorables habilidades, figura destacada de la Odontología granadina, con participación tanto en actividades corporativas profesionales, como docentes y académicas.

Me gustaría desde aquí, hacer una mención especial a aquellos profesores que han hecho posible mi formación en Odontología, comenzando por el Prof. Miguel Guirao, que tuvo un empeño y esmero muy personal, consiguiendo que la Universidad de Granada pudiese contar con una Escuela de Estomatología. Escuela, que se inició con muy pocos profesores, entre los que debo destacar de nuevo al Dr. D. José Luís Gálvez (Académico de Número de esta Docta Corporación), y a los Profesores Ceballos, Navajas, Travesí, Vallecillo, Fernández, Valencia... que con ilusión acometieron la labor de iniciar la Escuela de Estomatología. Esta Escuela, fue convertida posteriormente en Facultad de Odontología, tarea que se vio enormemente facilitada por los Profesores D. José Manuel Chamorro, Decano de la nueva Facultad de Odontología y el que fue en esta época Vicerrector de Ordenación Académica, el Prof. David Aguilar. Pertenezco, a la primera promoción de la Facultad de Odontología, y tuve la oportunidad de experimentar la ilusión con la que profesores de la Facultad de Medicina acometieron su labor docente en Odontología, adaptando a la nueva y casi improvisada licenciatura los contenidos de sus materias. Tuvimos la oportunidad de asistir a las clases de excelentes docentes, muchos de ellos presentes en este acto, a los que debo mi formación. Esta Facultad, que tiene poco más de veinte años, además de cumplir con sus labores docentes formando cada año a 80

profesionales que ejercen la Odontología, tiene en la actualidad 1 Programa Máster de investigación, 4 Máster propios profesionalizantes y ocupa el primer puesto, entre todas las facultades del país, en producción investigadora con indicios de calidad.

Quiero realizar una dedicatoria muy especial a mis padres, el Prof. Carlos Osorio y la Profa. M<sup>a</sup> Estrella Ruiz, a quienes debo mucho más que parte de mi formación profesional. Intentaron imprimir en mí un carácter analítico, inconformista y luchador. Características necesarias para forjar un espíritu crítico y científico. Todo ello, unido a una gran ilusión y amor por el trabajo que cada día realizo, ha posibilitado que me encuentre aquí, hoy. Me considero una mujer afortunada, por haber tenido la oportunidad de crecer en el seno de una familia en la que he podido disfrutar, siempre, del inmenso regalo que es el amor desinteresado de padres y hermanos. Creo que la posibilidad de poder experimentar esta circunstancia vital, marca una especial impronta en el individuo. He tenido además la fortuna de haber recibido enseñanzas claras sobre la ciencia de vivir, he sido hija de dos maestros, tal y como definen los sufíes *“No será tu maestro aquel a quién escuches, sino aquel de quién aprendas, ni lo será el que te dé sus explicaciones, sino el que deje en tu corazón la huella de sus enseñanzas”*. Crecer y madurar a su lado fue siempre fácil. Aunque vigilantes, me hicieron tomar mis propias decisiones, ayudándome con sus análisis de cada circunstancia vital. Sin embargo, siempre estuvo claro que fuese cual fuese el resultado, acierto o error, en todos los casos los tendría siempre a mi lado, dándome apoyo, cariño y refugio incondicional. No me voy extender, porque son conocidos y me consta que han dejado huellas en muchos de los corazones aquí presentes. Son innumerables las muestras de cariño que ellos han recibido siempre de sus discípulos y compañeros, y que aún hoy, sigo recibiendo yo, en su nombre.

Finalmente, y no he seguido orden de importancia, mis agradecimientos al Prof. Manuel Toledano. Junto a mis padres, fue él, quién dirigió mis primeros pasos, siendo yo todavía estudiante de Odontología. Ya en 3<sup>o</sup> curso, obtuve una Beca de Iniciación a la Investigación, que me permitió aprender las primeras lecciones de metodología científica. Desde entonces, mi trayectoria académica, científica, docente, investigadora y personal ha transcurrido firmemente vinculada a la suya. Compartimos, casi desde entonces y

hasta ahora, lugar de trabajo, ilusiones, proyectos, un hogar y tres hijos: Manolo, Raquel y María.

Distingue Julián Marías en su libro *“Antropología Metafísica”* entre amor y enamoramiento. Siendo ésta última una situación que no consiste en que una persona se proyecte amorosamente hacia otra, sino que esta segunda persona se convierte en su proyecto vital. Y cambia su propia realidad. ...*“No me proyecto hacia él, sino con él, como ingrediente de mi proyecto. Sin él, no soy en rigor yo”*...

Quiero agradecerle, desde aquí, su forma de creer en mí, lo que imprime un estímulo inagotable en todas mis actuaciones, y el impulso que cada día nos transmite, a mí y a todos los que trabajamos con él. Dentro de nuestro grupo de investigación, sabemos que no hay objetivo inalcanzable, que no hay técnica experimental que no podamos aprender o a la que no podamos acceder. En definitiva, nos ha enseñado que en investigación, no hay limitaciones, no hay problemas sin soluciones y sólo hay inquietud, y cada día, mucho trabajo por hacer.

Sólo unas palabras más, dedicadas a Dña. Rosario Requena, mi abuela. Fue hija de un médico, D. Rafael Requena. Él leyó su Tesis Doctoral bajo la dirección de D. Santiago Ramón y Cajal, pero no pudo por motivos económicos, cubrir sus aspiraciones académicas. Se dedicó a ejercer la medicina en un medio rural. Mi bisabuelo, era no obstante un hombre visionario, que viviendo tiempos en los que una mujer salía de casa a trabajar sólo cuando era completamente necesario, envió a su hija a estudiar una licenciatura a Granada. Mi abuela se licenció en Filosofía y Letras. Después de casarse y ser madre de cinco hijos, fue Profesor Ayudante en la Universidad de Granada. Como eran otros tiempos, no estaba dada de alta en el Régimen de Seguridad Social y con otra compañera compartía un salario. Sé que muchos de los aquí presentes, la conocieron y saben cómo ella defendía la importancia de que la mujer se formase y se incorporase a la vida laboral, igual que un hombre. Esta recomendación, que era un mandato, fue dada a sus hijas, nietas y a todas las mujeres que la rodeaban. Ella debe estar muy orgullosa de verme hoy aquí.

Paso a continuación a la lectura, ante ustedes, del preceptivo discurso de ingreso. Para su elaboración, nos hemos basado, además de en un profundo análisis de la literatura, en nuestras propias aportaciones a lo largo de casi 25 años de trayectoria clínica e investigadora.

## INTRODUCCION

Cuenta Claude Bernard que cuando Napoleón quiso reorganizar el estatuto de varias Academias de París, entre ellas la de Ciencias, solicitó el dictamen de Laplace, y éste propuso que de ella formaran parte algunos médicos. La idea contrarió a hombres de ciencia, porque consideraban que la Medicina era todavía y quizás sería siempre, un saber meramente empírico, y de ningún modo científico, y al preguntar Napoleón a Laplace porqué le había elevado su propuesta, el gran sabio le respondió: "Señor, este ha sido el fin, que los médicos se encuentren con los académicos". "*Sire, c'est a fin qu'ils (los médicos) se retrouvent avec les savants*" (1).

La Odontología ha tenido siempre una vocación de ciencia, pero a lo largo de muchos siglos ha cubierto fases empíricas incipientes y necesarias, basadas en la observación minuciosa de las enfermedades orales y su curso, la definición de procesos, situaciones, sus clasificaciones y la indagación de los biomateriales podían ser implantados en la cavidad oral, logrando hoy día reemplazar las estructuras dentales con un relativo éxito clínico.

## LA IMPORTANCIA DE LA SONRISA

La sonrisa es un gesto de enorme trascendencia en la vida humana. Debemos ser conscientes del poder de una sonrisa. Se ha demostrado que la sonrisa activa en el cerebro funciones asociadas con un estado de ánimo positivo. La sonrisa facilita que nuestro estado emocional se haga placentero, y lo que es más importante, fomenta en nuestro interlocutor sensaciones de seguridad, de alegría o de entusiasmo, mientras se debilitan respuestas de tipo agresivo y depresivo. El cerebro humano tiene ésta expresión facial codificada; existe una reacción que es instintiva y profunda, y se produce cuando alguien nos sonrío.

Cuando le sonreímos a alguien, inevitablemente estamos provocando un cambio en su dinámica mental, favoreciendo cambios positivos y actitudes abiertas. Según los estudios de Hoof (1972), la expresión de una sonrisa facilita nuestras relaciones sociales y evita conflictos (2). Hoo (1972) observó la expresión de la sonrisa también en primates, y encontró que los chimpancés usan la expresión de la sonrisa (enseñando los dientes) para evitar la conducta hostil de animales dominantes, y para mantener y aumentar las interacciones de carácter amistoso (3,4).

Según el poeta William Blake "*Hay una sonrisa de amor*". Y es, entre nuestras sonrisas, la que despierta más emociones en el interlocutor; es amplia, enseña más los dientes. Eibl-Eibesfeldt (1972) observó esta sonrisa abierta entre europeos, balineses, indios amazónicos y bosquimanos de Africa del Sur. Esta sonrisa se utiliza en todo tipo de contactos cordiales, y entre ellos el flirteo amoroso. Los chimpancés y los gorilas utilizan esta sonrisa cuando juegan, pero muestran los dientes inferiores en lugar de los superiores. De este modo ocultan los colmillos superiores, más afilados, que son los que suelen enseñar para amenazarse (3).

La sonrisa tiene además un demostrado valor en técnicas de mercadotecnia. Hay un refrán chino que dice "la persona que no sabe sonreír, no debería abrir una tienda". Quizá esté ahí, el éxito de los comercios chinos. Victor de Iriarte, dramaturgo español del s. XX, calificó la sonrisa como: "*El idioma universal de los hombres inteligentes*".



Por tanto, la sonrisa puede provocar cambios en nuestra vida, por ser un importante elemento generador de reacciones positivas y circunstancias favorables. Se atribuye a William Shakespeare la frase: *“Es más fácil conseguir lo que se desea con una sonrisa, que con la punta de la espada”*.

La importancia de la sonrisa, ya la conocían los egipcios en el año 2500 a.C., donde algunos médicos incrustaban piedras preciosas en sus dientes. Este hecho aparece de nuevo en culturas precolombinas de Incas y Mayas, entre el 300 y el 900 d.C., los cuales realizaban incrustaciones de piedras preciosas en incisivos superiores e inferiores, siendo los principales minerales utilizados para tales fines la jadeíta, pirita, cuarzo, serpentina, o cinabrio, que colocaban sobre dientes vivos, previamente perforados, mediante el uso de un taladro de cuerda que atravesaba el esmalte y llegaba a la dentina creando una cavidad, que era ocupada con mucha exactitud por la piedra. Llega a apreciarse, en los hallazgos arqueológicos, la presencia de cementos a base de fosfato cálcico, no se sabe bien si utilizados para sellar o si formaban parte del abrasivo para taladrar el tejido dentario (5).

Hipócrates menciona que *“los dientes en mala posición, dan mala apariencia a las personas”* y aconseja que cuando los dientes toman posiciones inadecuadas en boca, éstos deben ser reposicionados, ejerciendo presión sobre ellos por medio de pequeñas cuñas de madera y alambres. Un poco después de Hipócrates, Adamandios, (romano del siglo V a.C.) habla sobre la conducta de las personas relacionada con la posición de sus dientes, por ejemplo, una persona cuyos caninos se encuentran muy prominentes, tiende a ser irritable, de mal carácter y difamadora, etc. Aconseja apretar con los dedos los dientes en mala posición para así mejorarla.

Ovidio fue desterrado de Roma en el año 9 d.C., dicen que por lo polémico de su obra *Arte de amar*, en dicha obra cita: *“Si tienes los dientes negros, desmesurados o mal dispuestos, riendo te harás un gran perjuicio. ¿Quién lo creería? Incluso a reír aprenden las mujeres y también con ello buscan atractivo. Que la abertura de la boca sea moderada y se formen hoyuelos a uno y otro lado, y que el extremo inferior del labio oculte el extremo superior de los dientes. No tense los ijares una risa continua,*

*sino que suene leve y con un no sé qué femenino. Hay alguna que tuerce la boca con una carcajada horrible; otra, cuando da rienda suelta a la risa, diríase que llora; aquélla tiene un sonido ronco y desagradable: se ríe igual que rebuzna la torpe burra en la áspera piedra de molino. ¿Adonde no llega el arte?..."*

## **EL DETERIORO DE LA SONRISA**

La caries dental y la enfermedad periodontal son enfermedades de gran prevalencia en la especie humana, y las principales responsables del deterioro de la sonrisa.

Desde tiempos muy remotos y en los pueblos más diversos del mundo ha existido la idea de que el origen de la caries y del dolor de dientes era un gusano. Existe en el Museo Británico una tablilla del 600 a.C., procedente de la biblioteca del Rey asirio Asurbanipal de Nínive (Babilonia), donde se recoge el relato de la creación. En ella se cuenta cómo el gusano, representante del espíritu maligno Tiamet, suplicó a los dioses del cielo (Anú) del agua (Ed) y del sol (Shamash) que le dieran un alojamiento adecuado y alimento. Los dioses le escucharon y permitieron habitar entre las muelas y encías, donde podría, "... beber la sangre, comer las carnes...". Reconocido el gusano como principal causa de esta molestia, se recomiendan conjuros y prescripciones de hierbas para conseguir la curación.

No fue hasta 1728 en la obra "*Le chirurgien dentiste ou traité des dents*", donde Fauchard tacha la teoría de los gusanos como causa de las enfermedades de los dientes, y considera que todo se debe a un trastorno humoral, y afirma: "*los gusanos no corroen los dientes ni provocan caries y sólo están presentes cuando se arrastra a alguno de ellos con la comida o una saliva mala, hasta la caries de los dientes*".

Los mayores avances en Odontología, y en la mayoría de las ciencias morfológicas, surgieron gracias al microscopio, inventado hacia los años 1610 por Galileo según los italianos, o por Zacharias Janssen en 1590, en opinión de los holandeses. El microscopio hizo

posible la observación de detalles estructurales hasta entonces invisibles por examen visual directo, produciéndose pronto grandes descubrimientos con su utilización.

En 1665 Robert Hooke observó con un microscopio un delgado corte de corcho y notó que el material era poroso, en su conjunto, formaban cavidades poco profundas a modo de celditas a las que llamó *células*. Se trataba de la primera observación de células muertas. Años más tarde, Marcello Malpighi, anatomista y biólogo italiano, observó células vivas. Fue el primero en estudiar tejidos vivos al microscopio.

A mediados del siglo XVII un holandés, Anton van Leeuwenhoek (1632-1723), utilizando microscopios simples de fabricación propia, describió por primera vez protozoos, bacterias, espermatozoides y glóbulos rojos. El microscopista Leeuwenhoek, sin ninguna preparación científica, puede considerarse el fundador de la bacteriología. Tallaba él mismo sus lupas, sobre pequeñas esferas de cristal, cuyos diámetros no alcanzaban el milímetro. Este autor comunicó que el marfil de los dientes humanos presenta tubos rectos, transparentes y delgados, que tienen su origen en la cavidad interna y se extienden hasta la periferia, con trayectoria en zig zag. Tubos cuyo diámetro es 600 o 700 veces menor que el de un cabello, así como la presencia de una fibrilla en el interior de cada uno de estos túbulos.

En la segunda mitad del siglo XVIII, John Hunter, publicó el libro *'The Natural History of the Teeth'*, resumiendo en él conocimientos científicos odontológicos. Hunter expone que el diente está formado por dos componentes: esmalte y hueso, pues sometiendo el diente al fuego, separa el uno del otro, observando que el hueso se destruye más rápidamente. Indica que el esmalte sólo se observa en el cuerpo del diente y allí rodea al hueso o sustancia interna, la cual se prolonga formando la raíz o raíces. Para demostrar que el esmalte está desprovisto de sustancia orgánica, somete a animales a un régimen de granza (*Rubiaceae*). Observó que los huesos en general y el hueso de los dientes se coloreaban de rojo, pero el esmalte permanecía incoloro. Concluye que los jugos nutritivos sólo penetran el hueso dentario y no el esmalte.

Es en 1882, tras el enunciado de la teoría quimio-parasitaria de Miller (6), cuando sabemos que el proceso de caries se inicia por la acción de las bacterias del biofilm dental, que están siempre metabólicamente activas, causando fluctuaciones de pH (7). Pero esto no significa que siempre sean capaces de producir caries, ya que la caries se inicia y progresa sólo si confluyen los que se denominaron factores primarios o triada de Keyes (1960): 1) microorganismos, 2) factores dietéticos y por último el más importante 3) un huésped susceptible (8). Este último factor, la susceptibilidad del huésped, es independiente de los dos anteriores, pero determinante en la aparición de la enfermedad. Se han realizado numerosas hipótesis de porqué el proceso de caries no afecta igual a unos individuos y a otros: composición de la saliva, recuentos bacterianos en saliva, agresividad de las bacterias del biofilm etc..., pero ninguno de estos factores puede explicar completamente la susceptibilidad individual.

Las bacterias del biofilm se anclan al esmalte dentario a través de las denominadas proteínas ricas en prolina, que poseen un grupo amino capaz de unirse a las bacterias y un grupo carboxiterminal que se une al calcio del esmalte. Las bacterias, en su metabolismo, producen ácidos que condicionan una disminución del pH y desmineralización de la estructura del esmalte dentario, que está compuesto por mineral en aproximadamente un 95%. Cuando estas bacterias disuelven el esmalte, llegan a la dentina, donde su avance es mucho más rápido porque la proporción mineral de este tejido es sólo del 50%. En este tejido, se produce igualmente descalcificación a partir de los ácidos bacterianos, pero también se destruye el colágeno dentinario que constituye un 30% del total del tejido. ¿Por qué sufre hidrólisis el colágeno dentinario? En primer lugar, se pensó que probablemente serían colagenasas provenientes de las mismas bacterias orales las que causarían esta degradación.

Las bacterias requieren estar ancladas a un tejido para sobrevivir y crecer, y aunque las primeras fuerzas de adhesión pueden ser electrostáticas, es necesario que se produzca un anclaje posterior mucho más específico, que les permita la colonización del sustrato. Las bacterias poseen unos componentes de naturaleza proteica que se denominaron 'adhesinas' (9), que facilitan su unión a receptores de los tejidos hospedadores. Los receptores del esmalte para las adhesinas bacterianas son las proteínas ricas en prolina.

Estas proteínas tienen un grupo amino terminal que se une al calcio y un grupo carboxi-terminal que se une a las adhesinas de las bacterias. Pues bien, el grupo carboxi-terminal de las proteínas ricas en prolina tiene secuencias de aminoácidos idénticas a las encontradas en la cadena alfa del colágeno dentinario tipo I (10). Por tanto, en dentina desmineralizada y en el ligamento periodontal, es precisamente, una fracción del colágeno tipo I el principal elemento que establece la unión con las bacterias, facilitando la colonización de los tejidos (9,10).

Si las bacterias encuentran soporte para sobrevivir en el colágeno desmineralizado, no tiene ningún sentido pensar que intenten destruir este anclaje. Ya enunció Claude Bernard, en su obra *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, uno de los conceptos básicos de la fisiología: ..."*Todos los organismos vitales, por variados que sean, tienen un solo objeto: mantener la constancia de sus condiciones vida en el medio interno*"...

Sería mucho más lógico pensar, que es el hospedador, el que para defenderse de la agresión bacteriana, destruye el colágeno desmineralizado que sirve de sustento a la bacteria. Y efectivamente, se ha demostrado mediante estudios *in vitro*, que el colágeno dentinario desprovisto de mineral se hidroliza en ausencia de bacterias (11). Si contrastamos esta información, con la obtenida a través de estudios de cariología, podemos comprobar cómo las bacterias que colonizan la dentina poseen muy baja actividad proteolítica frente al colágeno del hospedador, aunque este se encuentre desnaturalizado por los ácidos bacterianos (12). En estudios *in situ*, no se ha encontrado correlación entre colagenolisis efectiva del colágeno de la dentina y la actividad colagenolítica y gelatinolítica de la flora microbiana predominante en dentina mineralizada o desmineralizada (13,14).

Sin embargo, sí se ha observado cómo modificaciones del colágeno dentinario provocadas por los ácidos bacterianos, lo hacen más susceptible a la degradación por proteasas no específicas, que han sido identificadas como metaloproteasas del hospedador (15,16). Tal y como lo señalan las investigaciones a nivel molecular de Dumas (17), Kawasaki (18) y Dung (19), la degradación de la matriz orgánica de la dentina en el proceso carioso se debe a enzimas proteolíticas del hospedador. Enzimas metaloproteasas que

se localizan en el tejido dentinario, en forma de proenzima inactiva en concentraciones que varían de unos individuos a otros, y son condiciones de pH, temperatura etc... las que determinan su actividad colagenolítica. Estas metaloproteinasas del hospedador tienen por tanto un papel determinante en el avance o detención del proceso de caries.

Por tanto la dentina posee un papel defensivo determinante en la etiopatogenia del proceso carioso, que como veremos modificará la forma de tratamiento de estas lesiones.

En el diente se producen ciclos de desmineralización /remineralización, siendo el balance entre estas fluctuaciones, lo que determina el estado de enfermedad o salud (20). Por tanto, la caries es un proceso dinámico, que se produce como respuesta a una acción adversa ocasionada por bacterias. El resultado es la exposición de una superficie dental infectada y afectada, sobre la cual debemos actuar y posteriormente asentar una restauración.

Tenemos que reconocer, que en la actualidad, el tratamiento de esta patología no dista mucho del utilizado en el año 3000 a.C., donde existe evidencia de que los romanos eliminaban el tejido dentario cariado mediante instrumentos abrasivos (5).

En China, se desarrolla, en el siglo II a.C. una aleación de plata '*pasta de plata*' que sería utilizada hasta varios siglos después. Dicha pasta de plata se componía de 100 partes de mercurio, por 45 partes de plata y 900 de zinc (5). Durante el siglo XVIII, Pierre Fauchard (1726) describe en su obra "*Le chirurgien dentiste ou le traité des dents*" el relleno de los dientes con plomo y zinc. A fines del siglo XVIII (1895), Black anuncia su fórmula de la amalgama de plata con proporciones variables de estaño, cobre y zinc (21), muy similar, a la que empleamos hoy. A principios del siglo XIX se empiezan a sellar los dientes con cemento de fosfato de zinc, aun conociendo su incapacidad de adherirse al tejido dentario.

Estos procedimientos restauradores, en la actualidad se siguen realizando. Se obturan las cavidades con amalgama de plata, bajo las cuales en ocasiones colocamos cementos protectores, que provienen del siglo XIX, como son el óxido de zinc eugenol, el fosfato de zinc o el hidróxido de calcio que contiene óxido y

estearato de zinc. Son procedimientos que tienen una larga supervivencia clínica (22). Se vienen usando de modo empírico, sin que tengamos, de momento información explícita y clara del porqué de su éxito clínico.

## **RESTAURAR LA SONRISA MEDIANTE REGENERACION TISULAR**

En occidente, se estima que el 85 por ciento de los adultos se han sometido alguna vez a un tratamiento odontológico; un siete por ciento han perdido uno o más dientes a la edad de 17 años. Después de los 50 años suelen faltar una media de 10 piezas. Realmente, nos acordamos de los dientes cuando nos duelen, nos faltan o necesitamos restaurarlos, y las soluciones que se nos ofrecen son en ocasiones decepcionantes.

Respecto a la restauración dental tras procesos de caries, tenemos datos de estudios realizados en EEUU donde el índice de supervivencia de una restauración se sitúa en el 50%, tras diez años de tratamiento (23); en endodoncia o tratamientos de desvitalización dental, los índices de fracaso están entre el 15 y el 30% (24). Estos fallos ocurren porque los dientes desvitalizados se vuelven frágiles y susceptibles de fracturas post-operatorias. La pérdida de sensibilidad pulpar es también un inconveniente que imposibilita el diagnóstico temprano de caries secundarias en estos dientes con endodoncia, esto se suma a reinfecciones por microfiltración de bacterias y por supuesto, a la ausencia en estos dientes de la capacidad natural defensiva del tejido pulpo-dentinario (25). La regeneración tisular puede resolver estos problemas. Veremos como la Odontología regenerativa, con ayuda de la investigación en biomateriales, está cada vez más cerca de facilitar la reparación de la estructura dentaria mediante regeneración tisular.

Cuando se producen pérdidas dentarias, una de las mejores alternativas que la Odontología moderna ofrece para resolver las estas ausencias son los implantes osteointegrados de titanio. El mayor avance en esta tecnología ocurre en el año 1950, cuando Per-Ingvar Branemark, un cirujano ortopédico estudiaba la microcirculación sanguínea en huesos de conejo, para ello instaló microcámaras de titanio, y observó que tras finalizar el estudio le resultaba muy complejo retirar la microcámara. Prosiguió en este sentido sus investigaciones, identificando y describiendo el fenómeno de la oseointegración (26). Este hecho ha facilitado la rehabilitación oral mediante la implantación de piezas unitarias y de arcadas completas de muchos pacientes. Debemos reconocer que esta técnica es estética y funcionalmente efectiva y satisface las necesidades. Sin embargo, la existencia de fallos en estos tratamientos de implantes nos hacen ser conscientes de que reproducir todas las propiedades de la dentición natural, es importante para la supervivencia y función de las piezas dentales artificiales. El diente natural tiene un ligamento periodontal, que no se reproduce en el fenómeno de oseointegración. Este ligamento periodontal tiene funciones de absorción de estrés mecánico que se produce durante la masticación, tiene funciones propioceptivas que facilitan el control de la fuerza masticatoria y contiene células, factores y sustancias que permiten la adaptación y remodelación del hueso alveolar así como ejercen funciones defensivas locales frente a bacterias orales (27). Los implantes dentales no realizan todas estas funciones.

Nada reemplazaría mejor una pieza perdida que otro diente natural fabricado a partir de tejido del propio paciente y que idealmente creciera en su futuro emplazamiento; pero tales dientes duermen en el sueño de la bioingeniería. No obstante, merced a una triple conjunción -conocimiento de las primeras etapas del desarrollo dentario, progreso de la biología de las células madre y avance de la ingeniería tisular-, la Odontología regenerativa está cada día más cerca de convertirse en una realidad.

Se entiende por regeneración la sustitución de los tejidos dañados o perdidos por otros nuevos con la misma función. Se puede producir mediante la proliferación de los que sobreviven en la zona o por la implantación de células especializadas con su estroma y soporte, siendo estas las que reparen y produzcan el tejido



perdido. Cuando hablamos de regeneración de tejidos biológicos, debemos tener presente que se utiliza al organismo y a sus mecanismos para mantener el equilibrio del medio interno y para regenerar o normalizar los tejidos corporales afectados.

La regeneración de tejidos no es un concepto nuevo. Podemos encontrar en la mitología griega al menos dos alusiones claras a la regeneración de tejidos. Prometeo, osado Titán considerado benefactor de la humanidad, robó a Zeus el fuego del carro del Sol, para entregárselo a los hombres. Zeus lo mandó capturar y fue llevado a una alta montaña del Caúcaso. Allí Hefesto, dios del fuego y de los metales forjados, lo encadenó a un pilar. Zeus envió un águila (hija de los monstruos Tifón y Equidna) para que se comiera el hígado de Prometeo. Su hígado volvía a crecerle cada noche, y el águila volvía a comérselo cada día. Este castigo había de durar para siempre, pero Heracles pasó por el lugar de cautiverio de Prometeo de camino al jardín de las Hespérides y lo liberó disparando una flecha al águila. Esta vez no le importó a Zeus que Prometeo evitase de nuevo su castigo, al proporcionar la liberación más gloria a Heracles, quien era hijo de Zeus. Prometeo fue así liberado, aunque debía llevar con él un anillo unido a un trozo de la roca a la que fue encadenado. Son varias las enseñanzas de este fragmento de la Mitología que nos llaman la atención. En primer lugar, se indica claramente que es posible la regeneración de los tejidos. Pero además, el órgano que a Prometeo se le regenera, es el hígado, víscera que según se ha demostrado tiene una gran capacidad de regeneración, y por último se cita con claridad que el hígado se regenera durante la noche. Curiosamente, en 1997 se ha identificado un gen, denominado *Clock*. El gen *Clock* (de sus siglas en inglés *Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*) codifica una proteína implicada en la regulación de los ritmos circadianos. Hoy sabemos que este gen regula que la regeneración del hígado sea más eficiente por la noche (28), igual que ocurre en el hueso (29) y tejidos dentarios (30); incluso, la liberación de células madre al torrente sanguíneo es mayor durante la noche (31).

Otro ejemplo mitológico es la Hidra de Lerna, un antiguo y despiadado monstruo acuático con aliento venenoso y forma de serpiente policéfala (cuyo número de cabezas va desde 3, 5 ó 9 hasta 100 e incluso 10.000 -según la fuente consultada-). Hidra poseía la virtud de regenerar dos cabezas por cada una que perdía o le era

amputada, y su guarida era el lago de Lerna en el golfo de la Argólida (cerca de Nauplia); bajo sus aguas había una entrada al Inframundo que la Hidra celosamente guardaba.

Entre los filósofos presocráticos, las referencias más importantes sobre el tema las hizo Empédocles quien consideraba que el crecimiento era consecuencia del calor y de la interacción de fuerzas opuestas. Aristóteles, que admiraba a Empédocles, de quien tomó el modelo de los 4 elementos para explicar a la materia, mantuvo la idea de que el calor es fundamental para que ocurra crecimiento. Aristóteles agregó el concepto de que la llegada de sangre es indispensable para el crecimiento de los órganos. Empédocles y Aristóteles ya describieron como la lagartija tenía la capacidad de regenerar su cola (32).

Melchisédech Thevenot, científico, viajero, cartógrafo, inventor y diplomático francés. Un verano, el 12 de junio de 1686, inauguró estudios de regeneración animal presentando a la Academia de Ciencia de París una lagartija verde a la que previamente le había amputado la cola para que regenerara la cola en condiciones controladas.

Años más tarde, Claude Perrault, un célebre arquitecto, físico, mecánico, médico y naturalista francés, también miembro de la Academia de Ciencias, explicó que la cola de la lagartija se regeneraba espontáneamente a partir de cierto tipo de "semilla" que había sido diseñada para aquel propósito. La incapacidad de encontrar una "cola de lagartija en miniatura" escondida en alguna parte de la cola seccionada fue la más aparente de todas las dificultades, pero de ninguna manera la única. Puesto que la disección del nuevo miembro probaba que no se había producido del mismo modo que la anterior, Perrault reconoció que parecía difícil concebir que la cola se hubiera producido por simple crecimiento de las partes ya existentes.

Rene-Antoine Ferchault de Réaumur fue un científico francés de interés en amplios campos de la ciencia, como la metalurgia, la temperatura, la porcelana, contribuyendo sobre todo a la entomología. Parece ser el primer científico en realizar un estudio serio sobre la regeneración (*Mémoire de René-Antoine Ferchault de Réaumur*). En 1712 siendo muy joven, presentó su investigación

sobre regeneración de las extremidades y tenazas de los cangrejos de río en la Academia Francesa. Señaló que los cangrejos de río podían regenerar sólo la parte perdida de su extremidad o tenaza, pero a menudo, amputaciones hacia la punta de la extremidad inducían la eliminación del resto de la extremidad desde un punto determinado cerca de su base. Esta pérdida es conocida como autotomía y es causada por la contracción de músculos especializados en la zona de la fractura. Se atribuye a Réaumur (miembro de la Real Academia de Ciencias de Francia) la primera publicación sobre regeneración tisular.

Abraham Trembley, científico suizo conocido principalmente por ser el primero en estudiar las hidras y uno de los pioneros en el desarrollo de la Zoología experimental. Su dominio y maestría sobre los métodos experimentales ha ocasionado que algunos historiadores lo denominen "padre de la Biología". Realmente fue el primero que comienza a aplicar la ciencia experimental a las observaciones realizadas por todos los autores anteriores. Influenciado por Réaumur empezó a estudiar un pólipo de agua dulce. Este trabajo lo llevó a descubrir que la hidra podía regenerar sus cabezas y pies, y lo que era más asombroso es que si la cortaba en más de una pieza, todas ellas se regeneraban para formar nuevos individuos. En 1740, demostró que tras partir la cabeza del pólipo de agua dulce longitudinalmente se permitía la regeneración de 2 cabezas. Al dividir varias veces las nuevas cabezas, fue capaz de generar animales de múltiples cabezas a las que llamó hidras, en referencia a la criatura mitológica. Posteriormente Linnaeus renombró al pólipo como hidra en honor a Trembley.

John Hunter fue un afamado cirujano y anatomista, al que se le conocía como coleccionista de rarezas. Sus trabajos como maestro de anatomía le habían llevado a entablar amistades en los bajos fondos, sobre todo con los resurreccionistas para poder conseguir cadáveres frescos con los que sus alumnos pudiesen hacer disecciones. Los cadáveres también le suplían de nuevas rarezas patológicas que coleccionar, y le permitían ahondar en su investigación sobre el cuerpo humano. Al mismo tiempo, su fascinación por la vida en su conjunto, le llevó a experimentar con animales vivos, en su casa de campo (Earls Court) y a cuidar de un gran número de animales exóticos. Se cuenta que en 1790 recogió en una jeringa el semen de un comerciante con hipospadia, y lo inyectó

en la vagina de su mujer, realizando así la primera inseminación artificial en un ser humano. Cuentan que su casa estaba situada en Leicester Square, y tenía dos fachadas, en la fachada principal atendía a los ricos clientes durante el día y la fachada trasera daba a un callejón donde resurreccionistas entregaban los cadáveres para su escuela de anatomía, dicen que inspiró a Robert Louis Stevenson a la hora de escribir su famosa obra: *"El extraño caso del Dr. Jekyll y Mr. Hyde"*. Hunter estudió el crecimiento en general, pero especialmente tomó en cuenta, como vimos con anterioridad, lo que ocurría en los dientes y los huesos. Siendo el primer médico en publicar sobre la individualidad de los dientes como órganos del cuerpo humano con vitalidad propia.

Charles Bonnet, biólogo y filósofo suizo, fue el autor de importantes descubrimientos como la partenogénesis. Fue muy influenciado por el trabajo de su primo Abraham Trembley y de Reáumur. Inició sus estudios en regeneración de lombrices de tierra y lo publicó en 1744, en el *"Tratado de insectología"*, por el que fue admitido en la Academia de las Ciencias de París. Su carrera científica fue corta por la sordera y ceguera que le impidieron continuar usando el microscopio, y recurrió a actividades más filosóficas contradiciendo a la epigénesis. Él pensaba que la evidencia recogida en su trabajo sobre la regeneración daría soporte a la teoría preformacionista. Sus trabajos, sin embargo, le valieron los sarcasmos de Voltaire, por la consabida pugna entre el creacionismo y el evolucionismo. Voltaire llegó a decir de Bonnet, por su trabajo sobre la regeneración de la cabeza de un caracol tras su amputación, que la posibilidad de regenerar una nueva cabeza, tras la resección de la ya existente: *"...para algunos sería un cambio que representaría siempre una oportunidad de mejora..."*.

Lazzaro Spallanzani fue un científico italiano, al que gracias a sus investigaciones le dieron el nombre de "biólogo de biólogos"; era una persona de múltiples intereses científicos que investigó: el origen de la vida, la representación, la regeneración, la respiración y otras funciones del ser humano, describió experimentos donde demuestra que las salamandras pueden regenerar sus extremidades, colas, y mandíbulas. También en su trabajo demuestra que los renacuajos de ranas y anfibios pueden regenerar sus colas, que los caracoles y las babosas pueden regenerar las cabezas y cuernos, respectivamente, confirma y amplía las observaciones de Bonnet en

la regeneración de las lombrices. Fue el primer científico en realizar una exitosa inseminación artificial en perros.

Es obligado mencionar a Thomas Hunt Morgan, genetista y biólogo del desarrollo que fue galardonado con el Premio Nobel en Filosofía y Medicina en 1933. Él acuñó los términos de *morphallaxis* y *epimorphosis* para describir los dos tipos principales de la regeneración. *Morphallaxis* se refiere al tipo de regeneración que se produce en ausencia de proliferación celular, mientras que *epimorphosis* se refiere a la regeneración que requiere de la proliferación celular activa. Morgan dijo una vez "*al sentirme incapaz de resolver el problema de la regeneración tisular... he decidido a probar algo más sencillo... como el problema de la herencia.*" (32).

No es hasta 1975 cuando Howard Green y sus colaboradores (Universidad de Harvard) introducen las primeras técnicas de ingeniería tisular. Desarrollando un tratamiento de restauración permanente de la piel, con el empleo de queratinocitos para la regeneración de la epidermis en pacientes con quemaduras extensas. Green introduce el primer uso terapéutico con medicina regenerativa de tejidos. Años más tarde, este mismo investigador logra producir queratinocitos a partir de células madre (33). En 1994, Brittberg, de la Universidad de Gotemburgo logra regenerar tejido cartilaginoso con el injerto de condrocitos autólogos (33).

Estos hitos históricos son determinantes porque marcan el paso de la regeneración de tejidos a la ingeniería tisular. En este momento se comienzan a combinar los conocimientos de la biología celular con la bioquímica, la fisicoquímica y la ingeniería de materiales con el propósito de estimular la regeneración o reemplazar completamente tejidos y órganos dañados.

Desde entonces hasta la actualidad, y gracias a la ingeniería tisular, hemos sido capaces de reproducir con éxito tejidos en los que conviven varios tipos celulares y que requieren la existencia de una vascularización funcional. Tejidos que gracias al diseño de soportes tridimensionales se organizan y estructuran en órganos artificiales *in vitro*. En 2008, hemos podido asistir al crecimiento de un corazón con lápidos funcionales en una placa de *petri* (34) o el exitoso trasplante de una traquea creada completamente en un laboratorio, con

técnicas de ingeniería tisular (35). Estos hechos, hace 20 años, hubieran sido calificados de ciencia ficción.

En los últimos 50 años, la Odontología ha sufrido un importante cambio en su filosofía y forma de tratamiento. Gracias a una mayor implicación, a nivel mundial, de los odontólogos en la investigación y a la siempre fructífera asociación con las ciencias básicas, hemos pasado de tratar de retener, restaurar y reemplazar piezas dentales a conocer la biología básica de los tejidos dentales para buscar soluciones con implicación biológica, basadas en principios dinámicos que aseguran un mayor respeto hacia los tejidos dentarios y peridentarios, facilitando que sea la respuesta del tejido la que ayude a restaurar la función y anatomía del órgano perdido.

Las técnicas de ingeniería tisular en Odontología se fundamentan en el empleo de tres elementos básicos: células, un soporte o *scaffold* que facilita el crecimiento celular y sustancias químicas bio-activas o factores de crecimiento.

La terapia regenerativa de los tejidos dentarios puede realizarse con técnicas de ingeniería que requieren el uso de células madre. Estas son células que poseen un marcado potencial de proliferación y desarrollo con capacidad de diferenciación en distintos tipos celulares, dependiendo de los estímulos que reciban.

En Odontología se pueden utilizar distintos tipos de células madre: 1) las células madre embriónicas o blastocitos, son capaces dividirse y renovarse sin diferenciarse; tras recibir estímulos precisos podrían transformarse en cualquier tipo celular, por lo que se les conoce también como células pluripotenciales. Estas son células difíciles de adquirir y utilizar; son poco usadas en terapias regenerativas odontológicas. 2) Células madre somáticas o adultas. Son células con capacidad de proliferación pero pueden diferenciarse sólo en determinadas líneas celulares. Se convierten en células de los órganos o tejidos donde residen, y se denominan células multipotenciales. Esta capacidad de diferenciación es lo que les permite la renovación y el reemplazo de las células dañadas de los diferentes órganos y tejidos. Son las más usadas en Odontología. La obtención de estas células madre de origen odontológico se puede realizar en el tejido pulpar, en el hueso alveolar, en el

ligamento periodontal, en la papila apical o extremo de una raíz dentaria en época de formación, o de folículos de dientes no erupcionados, también del tejido gingival (33,36). Todas estas células madre son derivadas de la cresta neural, son de origen mesenquimal y pueden diferenciarse en fibroblastos, angioblastos, osteoblastos, odontoblastos y cementoblastos. 3) Uno de los mayores y más recientes avances en ingeniería de tejidos es la posibilidad de manipular genéticamente células somáticas y generar células con pluripotencialidad inducida (células iPS), que parecen poseer el mismo potencial de crecimiento y diferenciación de las células madre embrionarias, y ampliarán con creces las posibilidades biotecnológicas. El descubrimiento del proceso de transdiferenciación (37), mediante el cual una célula madre somática adulta puede dar lugar a otros tipos celulares, hace que la potencialidad de estas células pueda ser considerada similar a la de las células embrionarias. Además se ha evidenciado que pueden diferenciarse en tejidos derivados de cualquiera de las capas embrionarias (33,38,39). Recientemente, se ha conseguido la transdiferenciación en células somáticas del tejido pulpar y del tejido gingival, 4) células somáticas de origen no dental que pueden diferenciarse en células odontológicas. Se ha demostrado la capacidad de regeneración periodontal con adipocitos y con células somáticas de la médula ósea (36).

El andamio o *scaffold* es el soporte que permite el sembrado y/o crecimiento celular. Será diferente dependiendo del tejido que queramos reproducir. La fabricación de este andamio está determinada por la técnica de ingeniería tisular que realicemos. Dos son las técnicas existentes; la más utilizada en Odontología es la *top-down* o descendente, y requiere la fabricación de un soporte tridimensional a medida del tejido u órgano a sustituir sobre el cual se facilitará el posterior crecimiento celular. A diferencia, en el procedimiento *bottom-up* o técnica ascendente, se provoca agregación celular con geometría controlada mediante sembrado de células en celdillas configuradas; se permite, así, el crecimiento celular y la producción de matriz extracelular específica. De este modo, se construyen así subunidades susceptibles de ser ensambladas para conformar, con posterioridad, un órgano tridimensional completo (33).

Los soportes celulares o andamios (*scaffolds*) que se utilizan en ingeniería tisular son variados. Según su naturaleza química se dividen en polímeros naturales o sintéticos, hidrogeles y biocerámicos. Existen más de 30 materiales que pueden ser además combinados entre ellos. Los más utilizados en Odontología son los hidrogeles y los polímeros sintéticos bio-degradables. Destaca en su frecuencia de uso el *scaffold* sintético de polímero de ácido poliglicólico; se utiliza generalmente copolimerizado con ácido poliláctico, que es más hidrofóbico. Ambos polímeros han mostrado buenos resultados combinados con células madre somáticas adultas. El crecimiento celular es rápido y se produce la formación de tejido osteodentinario entre 2 y 6 semanas. Cuando estos andamios poliméricos son mezclados con materiales biocerámicos, como la hidroxiapatita o el fosfato tricálcico, se obtienen los mejores resultados en cuanto a la producción de sustancia dentinaria estructurada con expresión de colágeno tipo I, sialoproteína dentinaria y ósea y osteonectina. Estos andamios sintéticos, al degradarse, provocan un descenso del pH, que no favorece los procesos de remineralización. Sin embargo, la presencia de estos biocerámicos provoca la alcalinización del medio y los procesos de remineralización del tejido artificial. El polímero de policaprolactona es también utilizado para regeneración de tejidos odontológicos; es de reabsorción lenta (hasta 2 años) y mejora con la incorporación de biocerámicos, facilitando más rápida diferenciación celular en odontoblastos y formación de tejido mineral (33,38). Tanto es así, que en ocasiones se emplean la hidroxiapatita y/o el fosfato tricálcico como soporte sólido para vehiculizar células madre. Entre los polímeros naturales cabe destacar el uso de colágeno tipo I, tipo III y ácido hialurónico. Suelen presentarse en forma de esponjas y se aplican tanto en hueso alveolar como en el canal radicular. Frente a otros productos naturales como la gelatina o el quitosano, el colágeno y el hialurónico han mostrado mayor diferenciación celular con expresión de fosfatasa alcalina, osteocalcina y sialofosfoproteína dentinaria. El ácido hialurónico y algunos hidrogeles han sido utilizados por presentar la ventaja de ser inyectables y generar menor reacción inmunológica. Los *scaffolds* de hidrogel son un vehículo idóneo para la inyección sobre soporte de células madre. El soporte de colágeno, en cambio, facilita la vehiculización de factores de crecimiento para liberación controlada (36).



Los factores de crecimiento o señalización juegan un papel fundamental en la transferencia de información intercelular. Debido a la escasa vida media de muchos de estos factores y su tamaño molecular, se ha optado por incluirlos en los soportes, que actuarían como elementos de liberación controlada de estos factores de crecimiento durante la biodegradación del *scaffold*. Los factores de señalización más utilizados en Odontología son proteínas de formación ósea (BMP), factores de crecimiento fibroblástico (FGF) y factores de crecimiento vascular (VGF) y celulares (TGF) (40).

¿Cuales son los principales avances en regeneración tisular odontológica? Los presentaremos como regeneración de tejidos aislados, donde podemos diferenciar la regeneración de mucosa oral, de hueso alveolar, ligamento periodontal y cemento radicular, de tejido pulpar y dentinario; y por último, el más apasionante, que es la regeneración del diente completo.

La regeneración tisular de mucosa oral es hoy día una realidad; tanto la regeneración *in situ* como la regeneración *de novo* mediante técnicas de ingeniería de tejidos. Dignos de mención son los trabajos del Prof. Campos y sus colaboradores. Ellos han conseguido construir artificialmente mucosa oral a partir de andamiajes y células madre obtenidas de tejido gingival. Han mostrado cómo estos tejidos artificiales pueden, *in vitro*, alcanzar distintos niveles de madurez y diferenciación (41). De este modo, podremos disponer de tejido artificial para injertar tras intervenciones quirúrgicas orales amplias, lo que es de especial importancia dada la escasez de zonas donantes para toma de injertos de tejido mucoso oral queratinizado o no.

La primera regeneración periodontal fue introducida por Nyman y colaboradores en 1982 (42). Este procedimiento fue denominado regeneración tisular guiada; consiste en insertar una membrana bajo el colgajo quirúrgico gingival, de modo que prevenimos el sobrecrecimiento de tejido fibroso y conectivo gingival, creando así un espacio vacío sobre la raíz del diente. Hoy se sabe que en el área perirradicular existen nichos de células progenitoras del ligamento periodontal con capacidad de diferenciación en cementoblastos, fibroblastos y osteoblastos que regeneran hueso alveolar, cemento y ligamento periodontal (33). Estas membranas han sido objeto de numerosas investigaciones y

pueden estar compuestas de diversos biomateriales; los más usados son los polímeros sintéticos, el ácido poliglicólico y un copolímero formado con el ácido poliláctico. Esta técnica ha cosechado gran éxito clínico. El gran inconveniente es que para su aplicación requiere la existencia de hueso alveolar y superficie radicular sanas que provean de células reparadoras, a la vez que suficiente vascularización en la zona. Sin embargo, cuando existe enfermedad periodontal, la afectación del tejido periodontal y del hueso alveolar de soporte es completa e irreversible. Esto hace que en las circunstancias clínicas más frecuentes el desafío sea mucho mayor, ya que debemos regenerar un nuevo ligamento, cemento radicular y hueso de soporte, así como las conexiones apropiadas entre estos tejidos, lo que podríamos denominar regeneración periodontal *de novo*.

El ligamento periodontal posee capacidad de regeneración que en determinadas condiciones se encuentra impedida. La terapia mediante la implantación de células madre autólogas procedentes de ligamento periodontal ha sido ya probada en pacientes y consigue no sólo una mejora del proceso periodontal sino el relleno de defectos óseos alveolares (36). Estas células madre pueden diferenciarse en fibroblastos, osteoblastos y cementoblastos, células que en presencia de hidroxapatita o fosfato tricálcico pueden dar lugar a la formación de tejido mineralizado óseo y osteodontoide. Este mismo procedimiento se ha realizado en modelos animales inyectando células madre procedentes de tejido adiposo; se produce neoformación ósea y formación de nuevo tejido periodontal, en 8 semanas. Estudios muy recientes muestran la posibilidad de regeneración periodontal y relleno de defectos óseos con células madre iPS (36). Estas células madre suelen ser trasladadas al espacio periodontal por inyección directa de una suspensión celular o sembradas en un soporte tridimensional, generalmente de colágeno o fibrina. Últimamente se han puesto a punto técnicas *scaffold-free* que consisten en el posicionamiento de sábanas de células madre agregadas en el espacio periodontal, sin necesidad de soporte de biomateriales que en ocasiones pueden producir un sobrecrecimiento fibroblástico o reacciones inmunológicas adversas.

La regeneración periodontal *de novo*, es ya una realidad en animales de experimentación. Recientemente, una tecnología computacional ha permitido el diseño y fabricación de un soporte mixto; este soporte es tridimensionalmente exacto a la porción radicular que queremos reproducir. Además, este andamio es bifásico; distinguimos en él capas de poliglicólico y poliláctico que facilitan la regeneración del ligamento periodontal y otras cargadas con fosfato tricálcico para aquellas zonas donde se requiere diferenciación celular osteoblástica y cementoblástica con posterior remineralización tisular (36). La regeneración perfecta y organizada de los tejidos que conforman el órgano periodontal se ha conseguido por el momento en ratones, donde se han aislado células multipotenciales del ligamento periodontal y se han implantado en espacios periodontales vacíos (43). Este hallazgo posee una vital importancia si tenemos en cuenta que actualmente no poseemos ninguna terapéutica realmente efectiva frente a la enfermedad periodontal severa. Podemos, por tanto, afirmar que hoy día estamos muy cerca de poder conseguir la regeneración periodontal completa a partir de células indiferenciadas de tejido periodontal autólogo.

La regeneración del complejo dentinario ha protagonizado grandes avances en los últimos diez años. En Odontología restauradora, hace noventa años fuimos probablemente pioneros en medicina regenerativa, en determinados casos en que durante procedimientos de limpieza cavitaria se exponía tejido pulpar. Si no había evidencia de infección en el mismo se colocaba hidróxido de calcio y al cabo de unas semanas se formaba un puente de tejido dentinario que mantenía aislado al tejido pulpar de la lesión, permitiendo la posterior restauración del diente (25). No obstante y tal y como ocurría con la mayor parte de los tratamientos odontológicos, se realizaba de un modo empírico, sin conocer exactamente los mecanismos que subyacían a dicha regeneración de tejido. Esta técnica se abandonó durante algunos años por su elevado índice de fracasos, que hoy sabemos, fueron debidos a una incorrecta prescripción de la misma.

Tradicionalmente, la dentina se ha considerado un tejido relativamente inerte, sobre el cual se han colocado materiales restauradores biocompatibles, el hecho de que la estructura dentinaria esté perforada por canalículos o túbulos dentinarios, hace que exista la posibilidad de que sustancias tóxicas sean permeabilizadas a través de la dentina y lleguen al tejido pulpar, considerado como el tejido vital del diente.

Clásicamente, la composición de la dentina se ha estudiado basándonos en sus propiedades estructurales: matriz de colágeno tipo I mineralizado con cristales de hidroxapatita, agua y otras proteínas minoritarias. De este modo se visualiza la importancia de las propiedades mecánicas de la dentina para cumplir su función masticatoria. Del mismo modo, hemos restaurado y tratado la dentina con materiales relativamente no tóxicos, con mayor o menor capacidad de adhesión a la estructura dentaria. Sin embargo, hoy hemos podido conocer otros muchos componentes de la dentina que nos hacen suponer que tiene funciones defensivas, reparadoras y regeneradoras de tejido. Y esta nueva visión, ha cambiado la forma de tratamiento en la reparación del tejido dentinario dañado.

La regeneración tisular dentinaria comienza quizás con Michael Buonocore, en 1955 (44), quien describió por primera vez el efecto de la aplicación de una solución ácida sobre el esmalte dental. El ácido actúa disolviendo selectivamente parte de los prismas de esmalte, lo que facilita la aparición de una superficie porosa, irregular y potencialmente retentiva, capaz de ser mojada y penetrada por una resina de baja viscosidad. Al hallazgo de Buonocore, se sumó el de Bowen (1955), quien formuló una resina capaz de adherirse al esmalte grabado con ácido. Dicha resina, conocida como 'resina de Bowen' es el bisfenol-glicidil-metacrilato (Bis-GMA), que hoy día seguimos utilizando (45).

Se comienza a perfilar la Odontología adhesiva. Su mayor innovación consiste en poder realizar cavidades dentarias más conservadoras es posible retirar, exclusivamente, el tejido infectado y dañado por caries. El procedimiento restaurador se realizará, por tanto, con materiales adhesivos, que no requieren remoción de tejido sano para la realización de cavidades retentivas. A pesar de lo atractivo de este concepto que se ha denominado 'odontología

mínimamente invasiva', y del mejor aspecto estético de estos materiales, aún hoy se cuestiona su uso, debido a la menor durabilidad clínica de estas restauraciones (46,47).

El fundamento de la unión entre polímeros y tejido dentario es la descalcificación del tejido biológico mineral. Se aplica un ácido y en los poros que se forman se infiltran monómeros, que tras la polimerización quedan atrapados formando una interfase o zona de unión entre el polímero y el sustrato dental, que se conoce como capa híbrida (48).

Esta unión es estable y duradera en el esmalte. Pero, no ocurre igual en el caso de la dentina. El principal problema es la naturaleza heterogénea de la dentina, donde podemos distinguir hidroxiapatita, depositada en una red de fibras de colágeno (en una estructura muy similar al hueso compacto humano). Además, la dentina está íntimamente conectada al tejido conectivo pulpar por medio de túbulos, que atraviesan la dentina desde la pulpa hasta el esmalte, y están rellenos de fluido biológico. Estos túbulos dentinarios soportan una presión pulpar que empuja el fluido hacia el exterior. Por tanto, la dentina se considera un sustrato intrínsecamente hidrofílico y húmedo (49,50). Infiltrar monómeros y unir un polímero a dentina representa, uno de los mayores retos de la Odontología Adhesiva.

Después de casi 40 años de intentos, el primer protocolo de adhesión a dentina que muestra resultados clínicos aceptables es el que se desarrolla grabando la superficie dentinaria con ácido. Se eliminan así: 1) bacterias y detritus producidos por el procedimiento terapéutico de cavitación (*smear layer*)(51) y 2) sustancia inorgánica o hidroxiapatita. De este modo, se expone una densa red de fibras de colágeno, en la que se infiltran posteriormente adhesivos hidrofílicos poliméricos disueltos en solventes orgánicos. El colágeno, a su vez, debe estar húmedo para evitar el colapso de las fibras y el cierre de los microespacios por los que los adhesivos deben penetrar. Estos adhesivos que fueron introducidos en la práctica clínica en los años 90, son hoy día considerados como el '*gold standard*' de la técnica de adhesión (52).

Se ha puesto en evidencia a través de estudios *in vivo* y tests *in vitro* que la interfase adhesiva polímero-tejido dentinario se degrada con el tiempo (46). La eficacia en la unión puede descender hasta en un 70% en 2 años (53). Clínicamente, se describe la aparición de decoloración marginal de las restauraciones, que irá seguida de microfiltración, hipersensibilidad y aparición de caries secundaria (53). Este hecho motiva que en el mejor de los casos, el dentista deba reponer estas restauraciones en períodos relativamente cortos de tiempo.

Esta degradación de la interfase se debe a dos motivos fundamentales: 1) la disolución e hidrólisis del polímero adhesivo, por ser excesivamente hidrofílico y por no alcanzar una polimerización suficiente en dentina húmeda (53) y 2) queda siempre colágeno sin recubrir por resina; este colágeno es hidrolizado en cortos períodos de tiempo (53).

Por tanto, en odontología adhesiva, durante nuestros procedimientos terapéuticos, aplicamos ácido y desmineralizamos parcialmente el colágeno. Esta desmineralización constituye una agresión al tejido dentinario, similar a la que las bacterias provocan cuando logran colonizar la dentina. Con el descenso del pH, se activan las enzimas que provocan la auto-degradación del colágeno de la matriz dentinaria.

Estas metaloproteasas colagenolíticas no son las únicas enzimas que se encuentran inmovilizadas en el tejido dentinario. La dentina tiene una estructura similar al hueso compacto, e igual que ocurre en el hueso, en la dentina se encuentran inmovilizadas multitud de enzimas, factores de crecimiento tisular y moléculas bioactivas. Sin embargo, no conocemos de modo exacto cuales son sus interacciones químicas con la matriz extracelular, y cuales las señales que regulan su actividad (54). El hueso es un tejido vascularizado con un entramado celular que facilita su remodelación y defensa. La dentina, a diferencia del hueso, contiene en los túbulos dentinarios las prolongaciones terminales de los odontoblastos, que son células postmitóticas, sin capacidad de reproducirse. El odontoblasto es una de las escasas células de nuestro organismo que persiste durante toda la vida del sujeto, con una gran supervivencia en ausencia de daño o enfermedad. Su función secretora se limita prácticamente a la etapa del desarrollo del tejido dentinario. Se

explica, por tanto, que la dentina requiera y posea un mayor reservorio de enzimas, factores de crecimiento tisular y moléculas bioactivas que el hueso para garantizar sus procesos defensivos, reparadores y posiblemente regeneradores.

Además de colágeno, en la matriz extracelular de la dentina están presentes proteínas no colágenas, que contienen un número significativo de sustancias bioactivas. Unas de las más importantes son las proteínas fosforiladas: sialoproteína dentinaria, fosfoproteína dentinaria, sialoproteína ósea, osteopontina y fosfoglicoproteína de la matriz celular. Casi todas estas proteínas regulan la mineralización y los procesos de cristalización de la hidroxiapatita. Existen otras proteínas no fosforiladas que se cree facilitan también la regulación de los procesos de mineralización, como la osteocalcina y los proteoglicanos ricos en glicina. En dentina, se han identificado numerosos factores de crecimiento tisulares: TGF- $\beta$ , IGF-1, IGF-2, FGF-2, factores de proliferación angiogénica como VEGF, PDGF y de regeneración ósea como BMP-7. Recientemente, se han identificado en dentina factores reguladores del proceso inflamatorio como interleukinas y citocinas, así como proteínas séricas y plasmáticas (albumina, transferrina o inmunoglobulinas). Encontramos también importantes enzimas como la Catepsina K, la fosfatasa alcalina y las metaloproteasas (55).

Por tanto, la dentina constituye un auténtico reservorio de moléculas bioactivas, y sin embargo no conocemos los mecanismos exactos que dirigen su liberación y activación. El tratamiento de la dentina con ácidos libera y activa gran cantidad de estas sustancias, al igual que ocurre con las metaloproteasas (56).

Las metaloproteasas, también llamadas matrixinas son un grupo de péptido hidrolasas, enzimas zinc-dependientes, que están involucradas en la degradación de componentes proteicos de la matriz extracelular (57). Las metaloproteasas son a buen seguro conocidas por todos, porque participan en los procesos fisiológicos más diversos, como el remodelado de tejidos, angiogénesis, remineralización y vascularización ósea, procesos infecciosos, ovulación, desarrollo embrionario, osteoartritis, asma, cicatrización de heridas, procesos inflamatorios, carcinogénesis... y a pesar de esto, su mecanismo de activación, determinación de actividad y formas de inhibición plantean, aún, grandes dudas.

En la cavidad oral encontramos metaloproteasas en la saliva (58), en el tejido pulpar (59), y en el fluido de los túbulos dentinarios (60), entre otros. En el complejo dentinario, que nos ocupa, estas enzimas proteolíticas son producidas e incorporadas durante la dentinogénesis y se encuentran ancladas en el tejido, en estados inactivos como precursores enzimáticos (61). Son producidas por células del tejido pulpar y vehiculizadas a través de los túbulos dentinarios hacia otras localizaciones de la dentina cuando se inician procesos agresores, como la caries dental (62,63).

Como hemos comentado, las metaloproteasas son enzimas zinc dependientes. No obstante, su actividad está asegurada ya que ellas incorporan un ión zinc en su propia estructura. Su activación se produce cuando el zimógeno o precursor se escinde dejando expuesto el ión zinc, que será el responsable de la actividad proteolítica sobre el colágeno (64). Una vez que la metaloproteasa se une al colágeno, a través del ión zinc, puede ejercer de forma efectiva la hidrólisis de esta proteína. Tanto es así, que los más conocidos inhibidores de las metaloproteasas son fármacos con grupos funcionales quelantes del zinc (ej. sulfonamidas o hidroxamatos). Estos se coordinan directamente con el zinc, desplazando la unión zinc-agua del lugar activo e inhibiendo la enzima (65).

El ión zinc se encuentra involucrado en numerosos procesos dentro de la naturaleza; no hay otro metal que tenga una diversidad funcional semejante. Además, existen variadas interacciones proteína-proteína que están mediadas y controladas por la presencia de este metal (66).

El zinc ha sido, desde tiempos muy antiguos, ampliamente utilizado en Odontología. Es componente de colutorios, pastas dentríficas, agentes cementantes de estructuras prostéticas, materiales de obturación de conductos radiculares y de obturación de cavidades, barnices y bases cavitarias. A todo esto se suma que existen evidencias científicas del importante papel del zinc en los mecanismos de reabsorción/aposición ósea (67).



¿Podría ser que la concentración de zinc en la interfase dentinaria fuese un factor influyente en los procesos de aposición/reabsorción que permiten la remodelación del tejido dentinario?

El ICTP es un fragmento de colágeno, un extremo terminal de esta molécula, que es producido sólo y exclusivamente por la actividad de metaloproteasas (64,68). La medida de su concentración nos permite conocer la actividad de estas enzimas en un tejido. Con el diseño de un modelo biológico experimental acelular, realizado a partir de microbastones de dentina, se ha podido comprobar que la colagenolisis dentinaria se inhibe completamente en presencia de zinc (56,69).

Otros agentes inhibidores, que actúan mediante quelación del zinc de la metaloproteasa ejercen un amplio y potente efecto, pero tienen el inconveniente de carecer de selectividad en la inhibición de estas proteasas, inhibiendo a otras enzimas zinc dependientes. Por tanto, la mayoría de estos quelantes del zinc no pueden utilizarse por los efectos secundarios, que su indiscriminada inhibición de las metaloproteasas provoca en el organismo (64).

El zinc no sólo es importante por su papel activo en enzimas catalíticas, sino que además se le confiere una importante función en la capacidad de estabilizar estructuras proteicas (70). El ión zinc puede unirse al extremo N-terminal o C-terminal de algunas proteínas confiriéndoles estabilidad térmica y resistencia frente a hidrólisis (71). En el colágeno se han identificado cuatro lugares de unión al zinc, en los extremos C y N-terminal (72). Dos de ellos están localizados a 126 y 206 nm del extremo C-terminal, cerca del dominio de unión de la fibronectina, aminoácidos 775-776 (73). Curiosamente, se sitúan justo en este mismo lugar los receptores que las metaloproteasas ocupan en el colágeno para provocar proteólisis (57). Por tanto, parece que el zinc puede unirse a la molécula de colágeno, y ocupar los receptores en los que las metaloproteasas necesitan ubicarse para ejercer su acción proteolítica, y de esta manera, provocan una inhibición competitiva, ocupando el receptor de la enzima. Esta forma de inhibición enzimática tiene la ventaja de proteger el colágeno, de modo específico, dejando libres las metaloproteasas, y por tanto sin afectar al resto de sus acciones fisiológicas, como la remineralización (69).

Se ha puesto en evidencia que tras tratar la dentina con ácidos, para activar los mecanismos de reparación y regeneración de tejidos e infiltrarla con un adhesivo dopado con zinc, no sólo se preserva el colágeno sino que de modo muy precoz (intervalos de menos de 24 h) se producen fenómenos de remineralización del colágeno y oclusión mineral de los túbulos dentinarios (75). Esta remineralización reactiva de la dentina, según análisis de permeabilidad realizado con microscopía confocal, es además capaz de sellar la interfaz adhesiva de modo efectivo, reduciendo los procesos de microfiltración e hidrólisis de la capa híbrida resina-dentina (76).

Se plantea, por tanto, la cuestión de si sólo la inhibición de la destrucción del colágeno puede facilitar el denso depósito de mineral que encontramos sobre la dentina. Sabemos que la exposición dentinaria a otros biomateriales, como el hidróxido de calcio o el mineral trióxido agregado, provocan la liberación de algunas enzimas y moléculas bioactivas como factores de crecimiento tisular (77).

Estas moléculas, además, parecen ejercer efecto en células indiferenciadas del tejido pulpar capaces de provocar procesos de regeneración de tejido dentinario. Por tanto, debe ser objetivo de la terapéutica actual promover con los materiales restauradores la liberación de estas moléculas bioactivas, capaces de iniciar procesos de reparación y regeneración de tejido.

Entre las moléculas y sustancias bioactivas más utilizadas encontramos metales (como el zinc), vidrios y cerámicos basados en calcio y fosfato (como la hidroxiapatita, el fosfato tricalcico -  $\alpha$ -TCP,  $\beta$ -TCP - o vidrios de silicato como el Bioglass®). Las partículas que componen estos materiales son lixiviadas de forma controlada al fluído biológico estimulando procesos de reparación de tejidos mineralizados (78).

La remineralización es el proceso a través del cual se depositan minerales sobre un tejido. Los depósitos minerales son generalmente hidroxiapatita o fosfato de calcio. Esta mineralización se produce de modo fisiológico en tejidos duros como el hueso o el diente y se considera patológica cuando ocurre en tejidos blandos

como la pared vascular o los túbulos renales. Pero, en todos los casos la mineralización obedece a los mismos principios básicos. Es por esto que el equilibrio entre remineralización y desmineralización, que a continuación vamos a describir, está involucrado en múltiples patologías y procesos fisiológicos tales como la calcificación intravascular, la formación de cálculos renales, la calcificación intraarticular, o los procesos de destrucción y neformación ósea en cualquiera de sus versiones.

El zinc parece facilitar los procesos de remineralización dentinaria e incrementa las propiedades mecánicas de este tejido neoformado (79). Se considera que la dureza de la dentina es el resultado directo del depósito de mineral sobre las fibras de colágeno (80).

Tres son las explicaciones posibles para este comportamiento: la primera es que en el organismo, el precursor más habitual de la hidroxiapatita es el fosfato de calcio amorfo. El fosfato de calcio amorfo se forma sobre un tejido cuando existen calcio y fosfato en abundancia y el pH es alcalino. La formación de fosfato de calcio amorfo no es difícil de conseguir; este compuesto tiene además una elevada solubilidad, pudiendo disolverse de nuevo cuando cambian las condiciones del medio. ¿Qué mecanismos regulan el paso del fosfato de calcio amorfo a hidroxiapatita, y la disolución de la hidroxiapatita en estas condiciones? Uno de los factores más importantes es el cociente entre fosfato y pirofosfato inorgánicos en el medio. El aumento de fosfato facilita la formación de hidroxiapatita, pero si es la concentración de pirofosfato la que aumenta, esta situación se revierte (81). Cuando la concentración de iones pirofosfato se eleva, se forma una capa de pirofosfato de calcio que inhibe el crecimiento de hidroxiapatita (82). La actividad de la fosfatasa alcalina (presente en dentina en elevadas concentraciones) regula este mecanismo. Esta enzima hidroliza el pirofosfato, facilitando su disminución y el aumento relativo de fosfatos, favoreciendo con ello la formación de hidroxiapatita (83). El ión zinc es capaz de aumentar la actividad de la fosfatasa alcalina en los tejidos (84). Pero además, se ha comprobado que el zinc en solución, debido a la mayor constante de unión y al menor radio iónico del átomo de zinc respecto al del calcio, es capaz de desplazar al calcio en su unión al pirofosfato, formándose pirofosfato de zinc (85). De

este modo, probablemente, se reduce la formación de pirofosfato de calcio, inhibidor de la formación de hidroxiapatita.

En segundo lugar, la hidroxiapatita es un mineral que se caracteriza por la posibilidad de sufrir con facilidad cambios isomórficos en su estructura cristalina, cambios que modifican sus propiedades ostensiblemente. La posición del ión  $\text{OH}^-$  puede, en ocasiones, ser ocupada por  $\text{F}^-$  (formando fluorapatita) y de sus tres iones  $\text{Ca}^{2+}$  alguno puede ser sustituido por estroncio ( $\text{Sr}^{2+}$ ) u otros cationes divalentes, como es el caso del  $\text{Zn}^{2+}$  (80). Esta sustitución de  $\text{Ca}^{2+}$  por  $\text{Zn}^{2+}$ , parece además ser más factible en hidroxiapatita deficiente en calcio (lo que ocurre en la dentina tratada, que está parcialmente desmineralizada) (86). Los estudios más recientes sobre hidroxiapatita sustituida con zinc parecen coincidir en que los cristales tienen un mayor tamaño y son, además, más resistentes a la disolución (87).

Por último, la resina dopada con zinc es bioactiva. Facilita la formación de fosfato cálcico y de cristales de fosfato de zinc (conocidos como hopeíta). Estos cristales de hopeíta tienen propiedades mecánicas superiores a la hidroxiapatita y pueden, en condiciones favorables, transformarse en hidroxiapatita (88).

Curiosamente estos nuevos avances avalan y explican el gran éxito clínico de materiales ricos en zinc que llevamos usando de modo empírico, aunque con gran éxito clínico, desde el siglo II a.C. como es el caso de la amalgama de plata.

En un estudio, realizado en EE.UU., se pone de manifiesto como de 166 millones de restauraciones dentales, ejecutadas durante el año 2005, más de la mitad se realizaron para reemplazar restauraciones anteriores que habían fracasado. Después de 8 años, el porcentaje de fallo de restauraciones de composite es un 50% superior al de obturaciones de amalgama de plata. Se observó así mismo, que los niños que habían sido tratados con amalgama de plata y explorados después de cinco años requieren un 50% menos de nuevos tratamientos que aquellos pacientes en los que se usaron restauraciones adhesivas o de composite (46).

Siguiendo una teoría puramente hipocrática, entendemos la caries como el resultado de un desequilibrio del ciclo desmineralización/remineralización, y si lo conocemos en profundidad lo podremos reestablecer de forma natural. El organismo, por su propia naturaleza, tiene un poder autoreparador, si creamos el entorno biológico adecuado. Nuestros esfuerzos deben dirigirse a conocer los mecanismos restauradores de ese equilibrio natural y nuestra terapia y nuestros nuevos biomateriales deben diseñarse con el objetivo de facilitar ese proceso.

Se han realizado otros avances dignos de mención en regeneración del tejido pulpar. En el tejido pulpar existen células indiferenciadas, que bajo determinadas señales pueden diferenciarse en odontoblastos con actividad secretora de dentina. Esta diferenciación celular puede estimularse mediante la colocación de biomateriales en contacto con tejido pulpar sano, permitiendo la restauración posterior del diente. Pero, al igual que ocurría con la regeneración periodontal, en la mayoría de los casos clínicos cuando accedemos al tejido pulpar, el tejido se encuentra dañado de modo irreversible. El mecanismo general de estos procesos se basa en el hecho de que la dentina puede ser regenerada a partir de células indiferenciadas del tejido pulpar, siempre y cuando estas células reciban las señales químicas precisas.

Tradicionalmente, cuando el tejido pulpar del diente se encuentra infectado o necrótico se realiza la extirpación de todo el tejido dañado. Se sustituyen los tejidos biológicos por materiales inorgánicos que idealmente deben no ser tóxicos y tener adecuada capacidad de sellado, pero nuestro resultado final será siempre un diente desvitalizado, desprovisto de sensibilidad y de respuesta a estímulos propioceptivos; lo que ocasiona que sea proclive a la fractura y a la aparición de caries secundaria. Alternativamente, las técnicas actuales de regeneración tisular nos ofrecen otra opción de tratamiento, que consiste en introducir en el canal radicular vacío un *scaffold* o soporte polimérico que puede ser sembrado con células indiferenciadas provenientes generalmente de tejido pulpar autólogo, a los 4 meses este canal radicular se encuentra relleno de un tejido muy similar histológicamente al tejido pulpar (43). Esta técnica se considera como una regeneración tisular *de novo* del tejido pulpar.

Quizás el hallazgo más esperado es la regeneración del diente completo. Hemos hablado ya de las causas y la prevalencia de la pérdida de dientes, y de la importancia de la sonrisa. Ya los egipcios en el año 2500 a.C., eran conscientes de la necesidad de reponer los dientes perdidos. Fue reconocida la figura del *nefer-ir-etes* o 'fabricante de dientes'. Realmente, se trataba de un coleccionista de dientes que podían proceder de animales o de otros individuos, y los colocaba en el lugar de los dientes ausentes con la ayuda de hilos metálicos, generalmente de oro (5). En la actualidad, son varias las alternativas de tratamiento que podemos ofrecer al paciente. La prótesis removible es y ha sido durante muchos años un elemento restaurador de estética y función que ha satisfecho a gran número de pacientes. No obstante, existen algunas razones que ocasionan que no sea el tratamiento de elección. En determinadas situaciones se prefiere una prótesis fija, los puentes fijos son siempre una solución; el principal inconveniente es requerir la existencia de dientes relativamente sanos en los extremos edéntulos, dientes que deberemos tallar con la consecuente pérdida de estructura dentaria.

Desde que Bränemark introdujo los implantes dentarios de titanio, este es el tratamiento de elección, aunque como hemos visto no es el tratamiento ideal debido a que no poseen ligamento periodontal y no se rehabilita la propiocepción del paciente, lo que provoca problemas de adaptación, especialmente en los casos de edentulismo total. No podemos por tanto dejar de pensar que el mejor reemplazo para un diente natural es otro diente natural. Y la principal inspiración de esta posibilidad, está basada en la creencia de que todo aquello que ocurre de modo natural en el organismo puede ser reproducido *in vitro* o estimulado *in vivo*.

Debemos recordar que el ser humano es bifiodonto, lo que implica que es capaz de generar una nueva dentición, una vez en la vida. Se produce de modo natural una erupción dentaria que reemplaza dientes temporales perdidos. Esto ocurre gracias a la formación y crecimiento de un germen dentario o *primordia* en el interior del hueso alveolar de nuestros maxilares.

La fórmula más sencilla de reposición de un diente humano con otro diente natural fue ya iniciada en 1966 y realizada con éxito en el año 2007 (89). Estos investigadores tomaron gérmenes dentarios humanos y tras determinadas técnicas de cultivo y

crecimiento tisular los reimplantaron en alveolos edéntulos, consiguiendo que se desarrollase y erupcionase un nuevo diente. La técnica no es compleja y se realiza con éxito clínico, pero existe el inconveniente de requerir gérmenes dentarios del individuo donante y receptor. Los únicos de que disponemos son los gérmenes de terceros molares, que sólo en algunos individuos permanecen sin erupcionar a lo largo de la vida.

La regeneración *de novo* del diente completo se ha desarrollado en dos líneas diferentes: la primera, el cultivo *in vitro* de células y tejido de sostén para desarrollar un germen o *primordia* dentario que con posterioridad podremos implantar en un alveolo edéntulo; en segundo lugar, la implantación o inyección *in vivo* de células pluripotenciales tratadas y cultivadas *in vitro* que son capaces tras su implantación de estimular la aparición de un germen dentario. Para ello, se adopta como modelo los procesos biológicos que se producen durante el desarrollo dentario.

El origen de células indiferenciadas para llevar a cabo estos procedimientos es variado. Se han identificado células madre en el tejido pulpar, pueden obtenerse de la cámara pulpar de terceros molares o del tejido pulpar remanente en dientes temporales exfoliados. También pueden obtenerse de la papila apical, que se sitúa en el extremo de la raíz del diente, cerca del foramen apical por donde penetra el paquete vasculo-nervioso del órgano dentario (89). Se ha demostrado que las células madre procedentes de tejidos pulpar o periapical tienen capacidad de diferenciarse en odontoblastos y producir dentina.

Se han identificado también células pluripotenciales en el ligamento periodontal. La posibilidad de conservar células del ligamento periodontal, tras una extracción dentaria representa una fuente de más fácil acceso que puede ser utilizada en procedimientos terapéuticos. Las células procedentes del ligamento periodontal pueden diferenciarse en osteoblastos, fibroblastos, odontoblastos y cementoblastos y son capaces de reproducir la estructura completa del ligamento periodontal. La posibilidad de reconstruir el complejo radículo/periodontal completo, con células madres procedentes del tejido periodontal, ha sido demostrado en un modelo animal con minicerdos (90).

Existe una nueva técnica con amplias posibilidades de ser trasladada en breve a la práctica clínica, por no requerir extracción, cultivo y/o manipulación celular. Es la denominada *cell homing*. Término que podríamos traducir como reclutamiento celular. Para su realización se implanta en el espacio de la exodoncia un soporte o *scaffold* compuesto de polímero e hidroxiapatita. Soporte que ha sido prefabricado con la ayuda de un programa informático, y posee las medidas tridimensionales del diente a sustituir. En este soporte se incluyen algunos factores químicos de señalización y crecimiento celular. Tras su implantación en el espacio post-extracción de la mandíbula de un ratón, las células del espacio de extracción y otras que provienen del sistema vascular y perivascular crecen, colonizan y remineralizan la estructura transplantada. Se ha demostrado mediante esta técnica llevada a cabo en ratas, que tras nueve semanas existe neoformación de hueso alveolar, un ligamento periodontal entre la interfase del *scaffold* y el diente, tejido similar a la dentina en la porción radicular del *scaffold* y un tejido pulpar organizado recubierto por tejido similar a la dentina (91).

El único tejido que no se ha logrado regenerar ha sido el esmalte dentario y tampoco se reproduce de modo exacto la forma anatómica de la corona del diente. Las únicas células que no hemos sido capaces de hacer proliferar a partir de las células existentes en el espacio perirradicular son los ameloblastos; son células derivadas del ectodermo incapaces de regenerarse una vez que alcanzan su madurez. Los roedores poseen un nicho de estas células epiteliales localizado en el extremo más apical y labial de sus incisivos; se denomina bucle apical y en él coexisten ameloblastos y sus células precursoras. La razón de su existencia es que en los roedores los incisivos crecen continuamente, durante toda su vida. Los roedores mantienen el tamaño constante de sus incisivos royendo alimentos duros u otros objetos, y gracias al rozamiento de estos dientes que genera su desgaste progresivo. El ritmo de crecimiento de los incisivos de los roedores oscila entre 2 y 3 milímetros por semana en las especies no excavadoras y hasta 5 milímetros por semana en los geómidos que excavan con los dientes. En las especies que hibernan, el ritmo de crecimiento de los dientes se ralentiza durante la hibernación. El 30-60% anterior o labial de los incisivos está cubierto de esmalte, de manera que, gracias al mayor desgaste relativo de la dentina que se encuentra detrás o en la zona lingual, siempre permanecen con un borde afilado en forma de cincel. Particularidad



que convierte a los roedores en los únicos animales capaces de generar esmalte dentario de modo continuo. Este modelo biológico está siendo estudiado en la actualidad para poder regenerar esmalte dentario humano. Creemos y esperamos que estos tratamientos sean una realidad en los próximos 20 años.

A finales del s. XIX (1897) el magistral pintor francés Paul Gauguin tituló una de sus mejores obras: *"Where do we come from? What are we? Where are we going?"*, sabiendo que generalmente no es sencillo contestar estas tres eternas preguntas, hemos intentado hacerlo. Espero haber sido capaz de transmitir, al menos una imagen difusa, de qué hemos conseguido hasta ahora en Odontología y lo que es más difícil, qué nos espera en un futuro más o menos inmediato. Sólo comentar que Gauguin, según confesó, intentó suicidarse justo tras finalizar su obra, en la que se visualiza la respuesta a las tres eternas preguntas.

## EPÍLOGO

Tenemos evidencia clara de que se están realizando enormes progresos, y que además satisfacen una necesidad clínica clara, demandada por un gran número de pacientes y sin embargo debemos considerar que existen todavía algunos obstáculos para que estos avances puedan ser ejecutados en la práctica clínica diaria.

Estas limitaciones se aplican especialmente a las técnicas de regeneración mediante terapia celular: la primera sería el difícil acceso a células madre autólogas en cantidad suficiente para realizar este tratamiento. El recurrir a células de especies no humanas provoca dismorfogénesis en los dientes regenerados. Incluso si se tratase de células de otro humano, provocaría este mismo problema, ya que la morfología y el tamaño de los dientes es una característica individual con gran variabilidad y determinada genéticamente. Por tanto, las células de gérmenes dentarios autólogos postnatales sólo pueden, en la práctica, ser adquiridas de terceros molares no erupcionados. No obstante, hay en la actualidad investigaciones prometedoras sobre formas de obtención de células madre de origen no dental (adipocitos y células de médula ósea) que pueden

diferenciarse en células dentarias. Las células pluripotenciales inducidas (IPs) que pueden ser generadas a partir de células de origen dentario, deben ser de momento consideradas con cautela, precisamente por su casi desconocido potencial de crecimiento, que podría generar riesgos biológicos. En segundo lugar, la tecnología y la regulación legal que estas técnicas de manipulación celular conllevan, hacen complicada la aplicación clínica de estos avances. Creemos que la reciente técnica de *cell-homing*, que no requiere el uso de células madre, abre amplios y nuevos horizontes a la aplicación clínica de regeneración de tejido odontológico.

La regeneración tisular de dentina y tejido periodontal, sí son una realidad clínica, que sin embargo no está lo suficientemente extendida entre los prácticos. Algunos estudios realizados en EE.UU. demuestran que sólo un 10% de los dentistas utilizan materiales bioactivos en sus pacientes. Sin embargo, sí existe una gran demanda de cursos de formación de regeneración tisular en Odontología.

No obstante, y a pesar de nuestro entusiasmo no debemos crear expectativas irreales. Es imposible predecir cuan largo será el camino por recorrer hasta que la aplicación clínica de estos logros llegue a ser una amplia realidad. Creemos que la transferencia del conocimiento básico al clínico es un proceso que debe ser necesariamente lento, aunque firme. La prudencia nos debería indicar siempre el camino, lejos de la seducción de los grandes titulares mediáticos. Titulares que a menudo se emplean en literatura científica, y que son deseados por científicos y editores para incrementar el impacto del artículo publicado. Debemos considerar que se han trasladado criterios de evaluación de calidad de productos informativos del *mass media* (el libro/artículo más leído, el programa más visto o más oído) a la literatura científica, y esto está provocando un efecto de sensacionalismo importante en la investigación. Debemos tratar de contrarrestarlo, porque desconocemos sus efectos a largo plazo.

La complicación es aún mayor, porque la ciencia se está desarrollando de modo muy intenso y sin duda este será superado en el futuro. La velocidad y la magnitud del aumento de conocimientos superan la capacidad de asimilación de los intelectos más ávidos, hasta tal punto que es difícil en la actualidad para el

científico si quiera familiarizarse con el estado contemporáneo del conocimiento generado en su área. En las ciencias biomédicas este efecto se hace aún más evidente por la invasión de la biotecnología. Aparece así la especialización, cada vez mayor a medida que crece el conocimiento. En el Renacimiento se forja la idea de continuidad en el saber: todo debe de estar relacionado, aunque de momento no entendamos cómo. Hoy debemos seguir suscribiendo esta idea. El sabio renacentista, además del afán por recuperar todo el conocimiento del mundo clásico y medieval, perseguía entenderlo e interrelacionarlo. Sin embargo, hoy la ciencia está altamente especializada, lo cual implica que es muy difícil tener conocimientos altamente detallados de biología molecular, biología celular e ingeniería de materiales. Pero además las fronteras entre estas distintas áreas se están desdibujando, de tal manera que probablemente el éxito del científico de hoy está en pensar y actuar como el sabio renacentista. No podemos hacer ciencia con conocimientos aislados de las diferentes disciplinas implicadas. En este sentido la Real Academia de Medicina, personalizada en sus miembros, especializados en los variados aspectos de la medicina, es un foro idóneo para contribuir a este trabajo de síntesis, unión y semillero de colaboración.

El ejemplo del desarrollo de la técnica de *cell homing*, nos hace entender la importancia de la unión entre el estudio de los tejidos y los biomateriales. Entramos en una era en que deben ir unidos el conocimiento profundo de los tejidos y la célula a nivel molecular para poder avanzar en el diseño y desarrollo de materiales bioactivos que faciliten los procesos de regeneración tisular.

Es curioso cómo principios físico-químicos similares, rigen procesos fisiopatológicos diversos en el organismo humano. Cobra un especial sentido que La Real Academia de la Lengua haya incorporado el término de Biomedicina, que define como: *... 'Medicina clínica basada en los principios de las ciencias naturales, como la biología, la biofísica, la bioquímica, etc.'* La biomedicina englobaría el conocimiento y la investigación que es común a los campos de la medicina, veterinaria, odontología y a otras biociencias como bioquímica, química, biología, histología, genética, embriología, anatomía, fisiología, patología, ingeniería biomédica, zoología, botánica o la microbiología. La biomedicina tiene su razón de ser porque no se relaciona sólo con la práctica de la medicina, sino que

aplica todos los principios de las ciencias naturales a la práctica clínica, considerando desde las interacciones moleculares hasta el funcionamiento dinámico del organismo a través de las metodologías aplicadas en la biología, la química y la física.

Por estos y otros motivos, urge, más que nunca, la creación de macroequipos donde se colabore en el marco de una investigación multidisciplinar, lo cual no es tarea sencilla, sobretodo en estos momentos en los que impera el individualismo y la competitividad, dificultando la colaboración. Puede que como ocurre en grandes empresas, necesitemos investigadores expertos en gestión de recursos económicos y humanos.

Quisiera, dentro de este contexto, finalizar mi discurso hablando de Peter Ferdinand Drucker. El fue un autor austríaco de literatura relacionada con la gestión de grupos y la productividad. Tras trabajar en la banca y como periodista, se doctoró en Derecho Internacional, en Alemania. El auge del nazismo le forzó a emigrar a EE.UU. Fue profesor en la Universidad de Nueva York. Su carrera como pensador del mundo de la gestión empresarial se inició, cuando sus primeros escritos sobre política y sociedad le dieron acceso a conocer la organización de la empresa *General Motors*, que se había convertido en una de las mayores compañías del mundo. Drucker se interesó por la creciente importancia de los empleados que realizan '*trabajo con sus mentes, más que con sus manos*'. Sus experiencias previas en Europa le dejaron fascinado con el problema de la autoridad dentro de un grupo. Le intrigaba el hecho de que determinados trabajadores llegasen a saber más de ciertas materias que sus propios superiores y colegas, sin que esto alterase la estructura del grupo y todos siguieran cooperando, dentro de una gran organización. Drucker analizó y explicó cómo dicho fenómeno desafiaba la corriente de pensamiento tradicional sobre el modo en que deberían gestionarse las organizaciones.

Cuenta Drucker una historia que, a mi modo de ver, refleja cómo el trabajo en equipo, no sólo nos beneficia en términos de productividad, sino que nos hace acreedores de proyectos amplios, y nos da la posibilidad de extender nuestros objetivos, nuestras metas y nuestros sueños.

*..." A man came across three stonecutters and asked them what they were doing.*

*The first replied:*

*- I am cutting these stones into blocks. I am making a living.*

*The second kept on hammering while he said,*

*- I am doing the best job of stonecutting in the entire county.*

*The third looked up with a visionary gleam in his eye and said,*

*- I'm on a team that is building a cathedral."...*

He dicho.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Discurso de recepción del Académico Electo Ilmo. Sr. Dr. D. Vicente López Merino. La Medicina como ciencia arte, ciencia y humanismo. Real Academia de Medicina de Valencia. 2011.
- (2) Fernando Poyatos. La comunicación no verbal: Paralenguaje, Kinesica e interacción. Biblioteca Española de Lingüística y Filología. Madrid. Ediciones Istmo S.A. 1994: 353.
- (3) Helen E. Fisher Anatomía del amor. Historia natural de la monogamia, el adulterio y el divorcio. Anagrama 2007. Barcelona.
- (4) Gaspar A. Universals and individuality in facial behavior-past and future of an evolutionary perspective. Acta Ethol 2006; 9: 1-14.
- (5) Ring ME. Dentistry: An Illustrated History. Mosby 1992, Missouri 1992.
- (6) Miller WD. The microorganism of the human mouth. En: Horsted-Blindslev P, Mjor IA. Modern concepts in operative dentistry. Munksgaard 1988, Copenaghe.
- (7) Kidd EA, Fejerskov O. What constitutes dental caries? Histopathology of carious enamel and dentin related to the action of cariogenic biofilms. J Dent Res 2004;83 Spec No C:C35-C38.
- (8) Keyes PH. The infectious and transmissible nature of experimental dental caries. Findings and implications. Arch Oral Biol 1996;1:304-320.
- (9) Gibbons RJ. Bacterial adhesion to oral tissues: a model for infectious diseases. J Dent Res 1989; 68:750-760.
- (10) McGrady JA, Butcher WG, Beighton D, Switalski LM. Specific and charge interactions mediate collagen recognition by oral lactobacilli. J Dent Res 1995; 74:649-657.
- (11) Toledano M, Osorio R, Osorio E, Aguilera FS, Yamauti M, Pashley DH, Tay F. Effect of bacterial collagenase on resin-dentin bonds degradation. J Mater Sci Mater Med 2007;18:2355-2361.
- (12) Tjäderhane L, Larjava H, Sorsa T, Uitto VJ, Larmas M, Salo T. The activation and function of host matrix metalloproteinases in dentin matrix breakdown in caries lesions. J Dent Res 1998;77:1622-1629.

- (13) van Strijp AJ, van Steenberg T, ten Cate JM. Bacterial colonization of mineralized and completely demineralized dentine in situ. *Caries Res* 1997;31:349-355.
- (14) van Strijp AJ, van Steenberg T, de Graaff J, ten Cate JM. Bacterial colonization and degradation of demineralized dentin matrix in situ. *Caries Res* 1994;28:21-27.
- (15) Clarkson BH, Hall DL, Heilman JR, Wefel JS. Effect of proteolytic enzymes on caries lesion formation in vitro. *J Oral Pathol* 1986;15:423-429.
- (16) Larmas M. Response of pulpo-dentinal complex to caries attack. *Proc Finn Dent Soc* 1986;82:298-304.
- (17) Dumas J, Hurion N, Weill R, Keil B. Collagenase in mineralized tissues of human teeth. *FEBS Lett* 1985;187:51-55.
- (18) Kawasaki K, Featherstone JD. Effects of collagenase on root demineralization. *J Dent Res* 1997;76:588-595.
- (19) Dung TZ, Liu AH. Molecular pathogenesis of root dentin caries. *Oral Diseases* 1999;5:92-99.
- (20) Brown WE. Physicochemical mechanisms of dental caries. *J Dent Res* 1974;53:204-216.
- (21) Herschfeld JJ.G.V. Black and the search for a better amalgam. *Bull Hist Dent* 1980;28:76-82.
- (22) Bernardo M, Luis H, Martin MD, Leroux BG, Rue T, Leitao J, DeRouen TA. Survival and reasons for failure of amalgam versus composite posterior restorations placed in a randomized clinical trial. *J Am Dent Assoc* 2007;138:775-783.
- (23) Smith AJ, Smith JG, Shelton RM, Cooper PR. Harnessing the natural regenerative potential of the dental pulp. *Dent Clin North Am*. 2012;56:589-601.
- (24) Mao JJ, Zhou J, Ye L, Cho S, Suzuki T, Fu SY, Yang R, Zhou X. Regenerative endodontics. Barriers and strategies for clinical translation. *Dent Clin North Am*. 2012;56:639-649.
- (25) Yildirim S, Fu SY, Kim K, Zhou H, Lee CH, Li A, Kim SG, Wang S, Mao JJ. Tooth regeneration: a revolution in stomatology and evolution in regenerative medicine. *Int J Oral Sci* 2011;3:107-116.

- (26) Branemark PI. Bone marrow microvascular structure and function. *Adv Microbiol* 1968; 1:1-65.
- (27) Ferreira CF., Magini RS., Sharpe PT. Biological tooth replacement and repair. *J Oral Rehabil* 2007;34:933-939.
- (28) Chauhan A, Lorenzen S, Herzel H, Bernard S. Regulation of mammalian cell cycle progression in the regenerating liver. *J Theor Biol* 2011;283:103-120.
- (29) Fu L, Patel MS, Bradley A, Wagner EF, Karsenty G. The molecular clock mediates leptin-regulated bone formation. *Cell* 2005;122:803-815.
- (30) Zheng L, Papagerakis S, Schnell Sd, Willemijntje A, Hoogerwerf D, Papagerakis P. Expression of clock proteins in developing tooth. *Gene Expression Patterns* 2011; 11:202-206.
- (31) Méndez-Ferrer S, Lucas D, Battista M, Frenette PS. Haematopoietic stem cell release is regulated by circadian oscillations. *Nature* 2008; 452:442-447.
- (32) Barbeito C.G. Desde Prometeo hasta la proteómica, una breve historia de las ideas sobre el crecimiento tisular. *Revista Argentina de antropología biológica* 2010;12:3-14.
- (33) Orapin VH, Chavez MG, Jheon AH, Desai T, Klein OD. Stem cell and biomaterials research in dental tissue engineering and regeneration. *Dent Clin North Am.* 2012;56:495-520.
- (34) Jakab K, Norotte C, Damon B, Marga F, Neagu A, Besch-Williford CL. *et al.* Tissue engineering by cell-assembly of cells printed into topologically defined structures. *Tissue Eng Part A* 2008;14:413-421.
- (35) Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, Asnaghi MA, Rees LE, Cogan TA *et al.* Clinical transplantation of a tissue engineered airway. *Lancet* 2008;372:2023-2030.
- (36) Chen FM, Sun HH, Lu H, Yu Q. Stem cell-delivery therapeutics for periodontal tissue regeneration. *Biomaterials.* 2012;33:6320-6344.
- (37) Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-676.



- (38) Goldberg M. Pulp healing and regeneration: More questions than answers. *Adv Dent Res* 2011; 23: 270-274.
- (39) De Pablo F., Cascales M. Monografía XXVII. Células madre y terapia regenerativa. Real Academia Nacional de Farmacia. Realigraf, S. A., Madrid 2009.
- (40) Kim SG, Zhou J, Solomon C, Zheng Y, Suzuki T, Chen M, Song S, Jiang N, Cho S, Mao J. Effects of growth factors on dental stem/progenitor cells. *Dent Clin North Am.* 2012;56:563-575.
- (41) Alaminos M, Garzón I, Sánchez-Quevedo MC, Moreu G, González-Andrades M, Fernández-Montoya A, Campos A. Time-course study of histological and genetic patterns of differentiation in human engineered oral mucosa. *J Tissue Eng Regen Med.* 2007;1:350-359.
- (42) Nyman S, Lindhe J, Karring T. et al. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1982;9:290-296.
- (43) Volponi AA, Pang Y, Sharpe PT. Stem cell-based biological tooth repair and regeneration. *Trends Cell Biol.* 2010;20:715-722.
- (44) Buonocore MG. A simple method of increasing the adhesion of acrylic filling materials to enamel surfaces. *J Dent Res* 1955;34:849-853.
- (45) Bowen RL, Paffenbarger GC, Millineaux AL. A laboratory and clinical comparison of silicate cements and a direct-filling resin: a progress report. *J Prosthet Dent* 1968;20:426-437.
- (46) Spencer P, Ye Q, Park J, Topp EM, Misra A, Marangos O, Wang Y, Bohaty BS, Singh V, Sene F, Eslick J, Camarda K, Katz JL. Adhesive/Dentin interface: the weak link in the composite restoration. *Ann Biomed Eng* 2010;38:1989-2003.
- (47) De Munck J, Van Landuyt K, Peumans M, et al. A critical review of the durability of adhesion to tooth tissue: methods and results. *J Dent Res* 2005;84:118-132.
- (48) Nakabayashi N, Nakamura M, Yasuda N. Hybrid layer as a dentin-bonding mechanism. *J Esthet Dent* 1991;3:133-138.
- (49) Kanca J III. Resin bonding to wet substrate. I. Bonding to dentin. *Quintessence Int* 1992;23:39-41.

- (50) Wang Y, Spencer P. Hybridization efficiency of the adhesive/dentin interface with wet bonding. *J Dent Res* 2003;82:141-145.
- (51) Pashley DH. Smear layer: an overview of structure and function. *Proc Finn Dent Soc* 1992;88:215-224.
- (52) De Munck J, Van Meerbeek B, Yoshida Y, et al. Four-year water degradation of total-etch adhesives bonded to dentin. *J Dent Res* 2003;82:136-140.
- (53) Toledano M, Osorio R, Albaladejo A, Aguilera FS, Osorio E. Differential effect of in vitro degradation on resin-dentin bonds produced by self-etch versus total-etch adhesives. *J Biomed Mater Res A* 2006;77:128-135.
- (54) Matalova E, Fleischmannova J, Sharpe PT, Tucker AS. Tooth agenesis: from molecular genetics to molecular dentistry. *J Dent Res*. 2008;87:617-23.
- (55) Li R, Guo W, Yang B, Guo L, Sheng L, Chen G, Li Y, Zou Q, Xie D, An X, Chen Y, Tian W. Human treated dentin matrix as a natural scaffold for complete human dentin tissue regeneration. *Biomaterials* 2011; 32:4525-4538.
- (56) Osorio R, Yamauti M, Osorio E, Ruiz-Requena ME, Pashley DH, Tay FR, Toledano M. Zinc reduces collagen degradation in demineralized human dentin explants. *J Dent* 2011;39:148-153.
- (57) Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res* 2006 15;69:562-573.
- (58) Uitto VJ, Suomalainen K, Sorsa T. Salivary collagenase. Origin, characteristics and relationship to periodontal health. *J Periodontal Res* 1990 25:135-142.
- (59) Chaussain-Miller C, Fioretti F, Goldberg M, Menashi S. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in human caries. *J Dent Res* 2006;85:22-32.
- (60) Larmas M. Odontoblast function seen as the response of dentinal tissue to dental caries. *Adv Dent Res* 2001;15:68-71.
- (61) Tjäderhane L, Larjava H, Sorsa T, Uitto VJ, Larmas M, Salo T. The activation and function of host matrix metalloproteinases in dentin matrix breakdown in caries lesions. *J Dent Res* 1998;77:1622-1629.

- (62) Boukpepsi T, Menashi S, Camoin L, Tencate JM, Goldberg M, Chaussain-Miller C. The effect of stromelysin-1 (MMP-3) on non-collagenous extracellular matrix proteins of demineralized dentin and the adhesive properties of restorative resins. *Biomaterials* 2008;29:4367-4373.
- (63) Toledano M, Nieto-Aguilar R, Osorio R, Campos A, Osorio E, Tay FR, Alaminos M. Differential expression of matrix metalloproteinase-2 in human coronal and radicular sound and carious dentine. *J Dent* 2010;38:635-640.
- (64) Klein T, Geurink PP, Overkleeft S, Kauffman HK, Bischoff R. Functional proteomics of zinc-dependent metalloproteinases using inhibitors probes. *Chem Med Chem* 2009; 4:164-170.
- (65) McCall KA, Huang C, Fierke CA. Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *Journal of Nutrition* 2000;130:1437S-1446S.
- (66) Heinz U, Hemmingsen L, Kiefer M, Adolph HW. Structural adaptability of zinc binding sites: different structures in partially, fully, and heavy-metal loaded states. *Chemistry* 2009; 15:7350-7358.
- (67) Hadley KB, Newman SM, Hunt JR. Dietary zinc reduces osteoclast resorption activities and increases markers of osteoblast differentiation, matrix maturation, and mineralization in the long bones of growing rats. *J Nutr Biochem* 2010;21:297-303.
- (68) Okabe R, Nakatsuka K, Inaba M, Miki M, Naka H, Masaki H, Moriguchi A, Nishizawa Y. Clinical evaluation of the Elecsys  $\beta$ -CrossLaps serum assay, a new assay for degradation products of type I Collagen C-Telopeptides. *Clin Chem* 2001; 47:1410-1414.
- (69) Toledano M, Yamauti M, Ruiz-Requena ME, Osorio R. A ZnO-doped adhesive reduced collagen degradation favouring dentin remineralization. *J Dent* 2012; doi:10.1016/j.jdent.2012.05.007.
- (70) Sakharov DV, Lim C. Zn protein simulations including charge transfer and local polarization effects. *J Am Chem Soc* 2005;127:4921-4929.
- (71) Jiang L, Zou C, Yuan S, Luo W, Wen Y, Chen Y. N-terminal modification increases the stability of the recombinant human endostatin in vitro. *Biotechnol Appl Biochem* 2009; 54:113-120.

- (72) Rosenberg K, Olsson H, Mörgelin M, Heinegård D. Cartilage Oligomeric Matrix Protein Shows High Affinity Zinc-dependent Interaction with Triple Helical Collagen. *J Biol Chem* 1998; 273: 20397-20403.
- (73) Dzamba BJ, Wu H, Jaenisch R, Peters DM. Fibronectin binding site in type I collagen regulates fibronectin fibril formation. *J Cell Biol* 1993;121:1165-1172.
- (74) Li J, Brick P, O'Hare MC, Skarzynski T, Lloyd LF, Curry VA, Clark IM, Bigg HF, Hazleman BL, Cawston TE, *et al.* Structure of full-length porcine synovial collagenase reveals a C-terminal domain containing a calcium-linked, four-bladed beta-propeller. *Structure* 1995;3:541-549.
- (75) Osorio R, Yamauti M, Osorio E, Román JS, Toledano M. Zinc-doped dentin adhesive for collagen protection at the hybrid layer. *Eur J Oral Sci* 2011;119:401-410.
- (76) Sauro S, Osorio R, Watson TF, Toledano M. Therapeutic effects of novel resin bonding systems containing bioactive glasses on mineral-depleted areas within the bonded-dentine interface. *J Mater Sci Mater Med* 2012;23:1521-1532.
- (77) Smith AJ, Scheven BA, Takashi Y, Ferracane JL, Shelton RM, Cooper PR. Dentin as bioactive extracellular matrix. *Arch Oral Biol* 2012; 57:109-121.
- (78) Hoppe A, Güldal NR, Boccaccini AR. A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics. *Biomaterials* 2011; 32:2757-2774.
- (79) Osorio R, Osorio E, Cabello I, Toledano M. Zinc induces biological apatite formation in demineralized dentin. *Caries Research*. In press 2013.
- (80) Posner AS. The effect of fluoride on bone mineralization. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. *Fluoride in Dentistry*. 1996. Munksgaard, Copenhagen. pp 363.
- (81) Rodrigues TL, Nagatomo KJ, Foster BL, Nociti FH, Somerman MJ. Modulation of phosphate/pyrophosphate metabolism to regenerate the periodontium: a novel in vivo approach. *J Periodontol* 2011;82:1757-1766.
- (82) Fu H, Rahaman MN, Day DE, Huang W. Effect of pyrophosphate ions on the conversion of calcium-lithium-borate glass to hydroxyapatite in aqueous phosphate solution. *J Mater Sci Mater Med* 2010;21:2733-2741.

- (83) Orimo H. The mechanism of mineralization and the role of alkaline phosphatase in health and disease. *J Nippon Med Sch* 2010;77:4-12.
- (84) Hyun-Ju S, Young-Eun, Taewan K, Hong-In S, In-Sook K. Zinc may increase bone formation through stimulating cell proliferation, alkaline phosphatase activity and collagen synthesis in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Nutr Res Pract* 2010;4:356-361.
- (85) Vasanta SR, Joshi MJ. Synthesis and characterization of pure and zinc doped calciumpyrophosphate dihydrate nanoparticles. *Eur Physic J Appl Phys* 2011; 53:10601-10606.
- (86) Matsunaga K, Murata H, Mizoguchi T, Nakahira A. Mechanism of incorporation of zinc into hydroxyapatite. *Acta Biomater* 2010;6:2289-22893.
- (87) Ren F, Xin R, Ge X, Leng Y. Characterization and structural analysis of zinc-substituted hydroxyapatites. *Acta Biomater* 2009;5:3141-3149.
- (88) Horiuchi S, Asaoka K, Tanaka E. Development of a novel cement by conversion of hopeite in set zinc phosphate cement into biocompatible apatite. *Biomed Mater Eng* 2009;19:121-131.
- (89) Yen AH, Sharpe PT. Stem cells and tooth tissue engineering. *Cell Tissue Res* 2008;331:359-372.
- (90) Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo BM, Zhang C, Liu H, Grontos S, Wang CY, Shi S, Wang S. Mesenchymal stem cells-mediated functional tooth regeneration in swine. *PLoS ONE* 2006;1: 79.
- (91) Kim K, Lee CH, Kim BK, Mao JJ. Anatomically shaped tooth and periodontal regeneration by Cell homing. *J Dent Res* 2010;89:842-847.



**DISCURSO DE CONTESTACIÓN**

del

**ILMO. PROF. SR. D. JOSÉ ANTONIO GÓMEZ CAPILLA**





**Ilmo. Prof. Sr. D. José Antonio Gómez Capilla**

## **INTRODUCCION**

**EXCMO. SR. PRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA DE  
MEDICINA Y CIRUGIA DE ANDALUCÍA ORIENTAL,  
EXCMAS. E ILMAS. AUTORIDADES,  
EXCMOS. E ILMOS. SRES. ACADÉMICOS,  
SEÑORAS Y SEÑORES:**

Quiero, en primer lugar, agradecer a la Real Academia el honor que me hace al designarme para contestar, en nombre de la misma, el discurso de ingreso de la profesora Doña Raquel Osorio Ruiz.

Estoy seguro, y créanme no es falta de modestia, que cualquiera de mis compañeros académicos lo haría mucho mejor que yo, sinceramente lo digo. Sin embargo, con la misma determinación y sinceridad tengo que decir que ninguno de ellos lo habría hecho con más entusiasmo e ilusión que yo lo voy hacer.

En alguna ocasión he dejado escrito que el filósofo, escritor, novelista y uno de los exponentes del existencialismo del siglo XX, Jean Paul Sartre dejó dicho acerca de la felicidad, que esta no consiste en hacer lo que uno quiere, sino en querer lo que uno hace; pues bien, a pesar de mis dudas sobre si podré estar a la altura del momento y sobre todo de lo que la nueva académico se merece, y puesto que quiero lo que estoy haciendo hoy, como decía el filósofo, me siento feliz; es más, yo diría que me siento triplemente feliz; feliz por Raquel, feliz por Osorio y feliz por Ruiz.

Mi querida amiga Raquel, yo bien sé que hoy solo tú tienes que ser la protagonista de este acto académico, pero también sé que no te importará que exprese el porqué me siento también feliz por los apellidos que llevas.

Hoy, todavía está abierto el debate de si la vida es una cuestión de azar o de necesidad, como postuló Jacque Monod, pero el que hoy yo esté aquí creo que no ha sido por una cuestión de azar. Tengo el convencimiento que cuando esta Real Academia me propuso para contestar a tu discurso, sabían de los lazos que te unen a mí. Son los lazos que hace más de sesenta años me mantienen unido a la Doctora Ruiz Requena, tu madre, para mí una persona muy querida y amada no solo en el sentido que Santo Tomás definía el amor como una actividad sentimental, sino también en el sentido que Ortega y Gasset define el amor como una combinación esencial de dos elementos: el encantamiento y la entrega; y es cierto que todos los que la hemos conocido y convivido durante tantos años, nos hemos dejado arrebatar por su encanto y su personalidad. Durante todo este tiempo he tenido la oportunidad de conocerla y es por eso que la admiro como mujer, como esposa, como madre y como una extraordinaria universitaria.

Como buenos amigos que hemos sido, hemos compartido también algunos defectos. Los dos somos hipocondríacos y quizás por eso no hemos sabido hacer nada sin compañía, de tal manera que en nuestra juventud yo tenía que acompañarla a la facultad, a comprar o si tenía que ir a ver al novio yo tenía que acompañarla. Esto que puede ser tenido como una rareza, al final se convirtió en virtud puesto que gracias a esta circunstancia yo tuve la oportunidad de ser el primero en conocer al que me presentó como su novio.

Desde ese mismo instante en que conocí al que luego sería su esposo, y por tanto tu padre, y sin que tenga una explicación lógica para ello, se produjo ese extraño momento de contacto humano que despierta sentimientos de admiración y aceptación mutua. Justamente aquí empezó para mí y de esta manera una nueva etapa de mi vida que me condujo a la situación personal y profesional que hoy disfruto.

El profesor Osorio Peláez, docente brillantísimo, cuando se incorpora como Catedrático a esta Universidad le adornaba un Curriculum en el que contaba con publicaciones en la prestigiosa revista *Nature*, algo inalcanzable en aquella época para casi todos los investigadores españoles, lo que decía mucho de su categoría profesional. Con el profesor Osorio me formé, lo admiré y lo respeté. Creo que la admiración fue mutua, pero también la confianza pues él sabía cómo así lo manifestó en alguna ocasión que yo no le fallaría; estaba muy convencido de ello. Eran tiempos en los que todavía reconocíamos a un maestro, título que desgraciadamente se está perdiendo. Eran tiempos en los que la aceptación de la autoridad, el respeto y sobre todo la lealtad al maestro eran virtudes que adornaban a un verdadero universitario y que hoy, desgraciadamente, también se están perdiendo.

Acepta pues mi querida amiga Raquel que haya dedicado estas líneas a rendir un homenaje a dos personas de tanta relevancia e importancia para ti y también para mí, personas que obviamente tanto han influido en tu vida, pero que también lo han hecho en la mía.

Hoy se ha producido ese raro momento que pocas veces ocurre. Para ti este acto es motivo de satisfacción personal por alcanzar, con tu esfuerzo y dedicación, la excelencia al ingresar como académico en esta Real Corporación; para mí es un momento no solo de satisfacción sino de orgullo y de mucho honor puesto que hoy me he levantado de mi sillón en la Academia para venir hasta este atril a contestar el discurso de ingreso de la hija del académico que antes que yo lo había ocupado: tu padre y mi maestro.

Permítame señor Presidente y acepte que haya traído aquí la memoria del profesor y académico, el Doctor Osorio, ya que lo hago como renovación de lo que en mi discurso de ingreso en esta Academia manifesté, esto es, honrar su memoria como una afirmación de mi gratitud y afecto hacia su persona.

## **CURRICULUM PROFESIONAL Y PERSONAL**

A la hora de exponer los meritos que la Doctora Doña Raquel Osorio Ruiz tiene para que los señores académicos hayan aceptado su incorporación a esta Institución, puede que alguien, después de haber conocido los lazos de amistad que me unen con la recipiendaria, piense que me puedan producir una presión emocional que haga que el relato de sus meritos no se ajuste a criterios de objetividad. Esa duda quedará definitivamente despojada cuando se conozcan los meritos que le adornan.

La doctora Osorio fue una brillante y aventajada alumna, primero del colegio de la Asunción hasta los seis años y después del colegio Monaita de Granada, en el que permaneció hasta su ingreso en la Facultad de Odontología de nuestra Universidad, donde cursó la carrera con un expediente de 22 Matriculas de Honor, 12 Sobresalientes y 2 Notables. Con tal expediente, no es de extrañar que obtuviera el Premio Extraordinario de Licenciatura y el primer Premio Nacional de Terminación de Estudios del Ministerio de Educación y Ciencia.

Obtiene la Licenciatura en Odontología en el año 1991 y tres años más tarde y después de haber finalizado los cursos de doctorado obtiene el grado de Doctor defendiendo el trabajo titulado: *Estudio multivalente sobre los factores de riesgo cardiovascular en un grupo de odontoestomatologos*. El trabajo fue calificado de Sobresaliente Cum Laude y fue dirigido por los doctores Toledano Pérez, Osorio Peláez y Ruiz Requena.

El hecho de que uno de los directores fuese su marido no es más que una consecuencia de uno de los rasgos de su personalidad, como es el tener prisa por hacer las cosas, como si no hubiese tiempo para ello y así, y por eso, contrajo matrimonio en el último año de su carrera con el Doctor Toledano, para disgusto de su madre que pensaba, como todas las madres piensan, que con el matrimonio se acortaba el tiempo de disfrutar de la vida. Sin embargo, si contó con el beneplácito de su padre pues estaba seguro, conociendo como conocía a su hija, que el matrimonio no sería impedimento para disfrutar de la vida, y sobre todo para progresar en lo personal y en lo profesional, como así fue. En este punto es menester decir que el primero de sus tres hijos nació a los nueve

años de matrimonio, por lo que pudo viajar durante ese tiempo en pos de completar su formación. Cuando ya tenía los tres hijos, también siguió viajando para seguir formándose como docente e investigadora. En esta ocasión pudo viajar porque la profesora Ruiz Requena, no solo fue su directora de tesis, sino que es su madre y abuela de sus hijos, título que ha ejercido como todas las abuelas lo ejercen, es decir con paciencia y resignación.

Su formación docente e investigadora se inicia recién acabada la licenciatura de Odontología como Profesor Asociado Tipo I en el Departamento de Estomatología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada y después de ocupar distintos puestos docentes obtiene la Cátedra de Estomatología en Noviembre del año 2009, cargo que sigue ocupando en la actualidad.

De su calidad docente y de su prestigio dan muestra los muchos cursos impartidos por invitación en estudios de postgrado no solo en la universidad de Granada sino también en otras universidades como la del País Vasco, Complutense de Madrid, Siena y Bolonia en Italia, Nacional Pedro Henríquez Ureña en Santo Domingo de la República Dominicana, Sao Paulo en Brasil, al igual que tantos cursos impartidos en distintos centros y organismos de Granada, Murcia, Oviedo, Tenerife, Barcelona o Santiago de Compostela.

Todo ello dice mucho de la categoría profesional de la profesora Osorio Ruiz como docente que además se ha adornado con la participación en cuatro proyectos de innovación docente, siendo profesora responsable en dos de ellos y que han dado como fruto la publicación de 23 artículos de carácter docente.

En el campo científico, las aportaciones de la profesora Osorio son más que relevantes, habiéndose llevado a cabo en el Departamento de Estomatología de nuestra Universidad, salvo el periodo de estancia en el *Department of Biomaterials. Investigation Division. Dental School University. Texas. Health Science Center. San Antonio. EE.UU.*

Su investigación ha estado financiada por siete proyectos del Plan Nacional I+D del Ministerio de Ciencia y Tecnología, tres del Plan Propio de la Universidad de Granada, tres Proyectos de Excelencia de la Junta de Andalucía y ocho contratos Universidad-Empresa, y todo ello ha dado como resultado la dirección de 24 Tesis Doctorales y la publicación de 156 artículos, de ellos 131 con índice de impacto en revistas de tanto prestigio como *Journal of Endodontics*, *Acta Biomaterialia* o *Journal of Dental Research*.

Ha participado entre comunicaciones y ponencias en 121 congresos internacionales y 57 nacionales. Ha publicado dos libros de su especialidad y ha contribuido en 10 capítulos de libros.

De la calidad, importancia y prestigio que como científico adorna el *curriculum* de la Doctora Osorio, da muestra el que en la actualidad sea revisora de 17 revistas internacionales de su especialidad, miembro del comité editorial del *Journal Dentistry* y del *American Journal of Dentistry* y evaluadora de la Agencia de Evaluación y Prospectiva de la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología del Ministerio de Educación y Ciencia, así como de la Agencia del Sistema Universitario de Castilla-León.

Como quedó dicho, se podrá comprobar ahora que el relato de sus méritos, tanto docentes como científicos, disipa toda duda que se pudiera albergar de mi relato, debido a la cercanía afectiva que me une a la profesora Osorio.

La dedicación a su actividad como Catedrático de Universidad la compagina con una actividad clínica privada de prestigio, lo que supone un plus de conocimientos imprescindible para una buena docencia universitaria, que puede ser de tanta utilidad para esta Academia.

Así pues, su *curriculum* avala su presencia en la Academia y confirma lo acertado de su elección. Querida Raquel, no tengo duda alguna que esta nueva etapa de tu vida que comienza hoy va a dar los frutos que esperamos de ti.

No quisiera acabar con este apartado sin resaltar, aunque sea someramente, algunos rasgos de su personalidad. Yo he visto nacer a Raquel, he sido testigo de todos sus acontecimientos familiares, he

sido su profesor, soy su amigo y por eso la conozco muy bien y sé que es una persona de carácter apacible, paciente y con un gran sentido del humor. Su trato es agradable, le gusta y practica el deporte, sabe y le gusta cocinar, es una lectora empedernida y cuando se fija una meta no escatima nada para conseguirla.

## CONTENIDO DEL DISCURSO DE INGRESO

Corresponde ahora realizar un breve comentario al discurso que acabamos de oír y que la nueva académica ha dividido en tres apartados: 1º La importancia de la sonrisa. 2º El deterioro de la sonrisa y 3º Restaurar la sonrisa mediante regeneración tisular.

El diseño es novedoso ya que partiendo de la importancia que la sonrisa tiene, plantea los procesos que puedan estropearla justificando así la tercera parte del discurso y que a mi entender constituye la parte fundamental del mismo, donde hace una exposición de las técnicas más novedosas con las que se puede restablecer una sonrisa deteriorada. No está mal empezar un discurso con una sonrisa.

Trataré de analizarlo siguiendo el diseño que ella ha establecido:

1º. La importancia de la sonrisa.

La Doctora Osorio hace en este apartado un relato histórico poniendo de manifiesto que este gesto suave y silencioso, así diferenciado de la risa o carcajada, es parte fundamental del comportamiento humano. En este sentido debemos comentar lo siguiente.

La sonrisa puede ser provocada por emociones tan diferentes como el enfado, el asco, el desprecio, la tristeza, la sorpresa o la felicidad. De todas las emociones citadas sin duda alguna el símbolo más claro de felicidad es la sonrisa. Es además, la señal más eficaz y agradable para decir **sí** o la más piadosa para decir **no** y se la debemos a un conjunto de músculos faciales, los llamados de la

mímica, que bajo el gobierno del facial se articulan para producir este gesto genuino y exclusivo de la especie humana.

Duchenne de Boulogne, fue un médico e investigador francés del siglo XIX, pionero en el empleo de la electricidad, concretamente de la corriente alterna con la que estimulaba con precisión un único haz muscular, lo que le permitió describir con este método, entre otros, un tipo de distrofia muscular hoy conocida como distrofia muscular de Duchenne. Enfermedad a la que le he dedicado mucho tiempo como investigador y clínico, y de la que di cumplida cuenta en mi discurso de ingreso en esta Academia. Hoy me ofrece la oportunidad de comentar, que en las experiencias en las que excitaba diversos músculos de la cara, Duchenne pudo concluir que existían dos tipos de sonrisa, una falsa y otra verdadera, hoy conocida como sonrisa de Duchenne.

Estableció que en la sonrisa verdadera hay una implicación muscular más compleja que en la sonrisa falsa, ya que junto a los músculos orbicular de la boca, zigomático mayor, zigomático menor, elevador del labio superior, elevador del ángulo de la boca, risorio de santorini y buccinador intervienen también, y esto es lo importante, el orbicularis oculi y la pars orbitalis que rodea los ojos haciendo intervenir a estos dándole a la sonrisa verdadera la cualidad de alegría.

La sonrisa verdadera se manifiesta en todas las etapas de la vida, incluso desde la 30 semana de gestación. Se ha estimado que un niño ríe unas 300 veces al día, un adulto unas 100 veces al día, e incluso los adultos, digamos que menos alegres, también ríen aunque menos veces al día.

De todas las sonrisas la más verdadera y la más bella es, sin duda, la sonrisa de un niño ya que en este caso es solo producto de una mente inocente no contaminada todavía por un mundo de apariencias. La sonrisa es la mejor señal que indica que el lactante ve bien, puesto que en el niño invidente la sonrisa es muy leve, menos frecuente y nunca llega a la risa.

La sonrisa, la verdadera sonrisa puede poner en funcionamiento hasta unos 400 músculos de todo el cuerpo y ha sido



objeto de estudios serios que demuestran que reduce el stress, eleva el estado de ánimo, activa el sistema inmunológico, oxigena los tejidos e incluso tiene efecto analgésico al liberar endorfinas.

Así, y como consecuencia de lo anterior, el médico y activista social norteamericano Doherty Hunter "Patch" Adams, ha sido impulsor de la risoterapia y fundador del Instituto Gensundheit donde se utiliza el recurso de la risa como elemento de atención eficaz al enfermo; en la actualidad sigue viajando a distintos países con un grupo de voluntarios, llevando el humor con fines médicos y terapéuticos allí donde hay alguien necesitado.

Pero la sonrisa es algo más que todo eso. No se agota en la conocida y manida sonrisa de la Mona Lisa, ni en el no menos célebre libro perdido de Aristóteles. La risa es protagonista principal en todas las artes y elemento clave en la confección de nuestra novela picaresca, y elemento que no puede faltar en la poesía española y universal. Sin una sonrisa Miguel Hernández no podría haberse sentido libre y a la vez cautivo de una sonrisa clara y sombría, ni Neruda, que en su poema de amor 15 justifica que en el amor una sonrisa basta cuando la amada calle o esté ausente. Sin una sonrisa no hubiese penetrado en la alcoba de Antonio Machado el oriente en canto de alondras y en risa de fuente, ni Tagore podría haber escrito el jardinero lleno de alusiones a la sonrisa que el dolor oscurece. Es de tal importancia la sonrisa para el poeta, que el sevillano estaba dispuesto a cambiar el cielo por una sonrisa.

Todo esto pone de manifiesto el acierto de la nueva académico al destacar en su discurso la importancia de restaurar la sonrisa si es que se deteriora.

Al hablar de la sonrisa en el contexto de este acto académico que hoy nos ocupa, no he podido resistir la tentación de hacer alusión a un acontecimiento, si no similar al acto que hoy estamos celebrando, pero sí en relación a los elementos que lo conforma, pues se trata de la solicitud que el muy culto, inteligente, satírico, irónico y misógino autor madrileño de noble ascendencia, Don Francisco de Quevedo y Villegas hace a una academia, para formar parte de la misma, poniendo a la risa como merito para su admisión. Naturalmente, Quevedo escribió esta obra jocosa con la clara intención de criticar a las academias, y se titula:

## **Memorial que dio Don Francisco de Quevedo y Villegas en una academia pidiendo una plaza en ella.**

De esta manera Don Francisco de Quevedo justifica los méritos que le adornan para ser admitido como académico:

*Don Francisco de Quevedo, hijo de sus obras y padraastro de las ajenas, dice: Que habiendo venido a su noticia las constituciones del cabildo del regodeo como cofrade que ha sido y es de la Carcajada y Risa; atento a que es hombre de bien, nacido para mal, hijo de algo para ser hombre de muchas fuerzas y de otras tantas flaquezas; puesto en tal estado que de no comer en alguno, se cae de suyo de hambre; persona que si se hubiese echado a dormir, no faltaran mantas con la buena fama que tiene; ha echado muchas veces el pecho al agua, por no tener vino; es rico y tiene muchos juros, de por vida de Dios; señor del valle de lagrimas; que ha tenido y tiene, así en la corte como fuera de ella, muy grandes cargos de conciencia; dando de todos muy buenas cuentas, pero no rezándolas; ordenado de corona, pero no de vida; que es de buen entendimiento, pero no de buena memoria; es corto de vista, como de ventura; hombre dado al diablo y prestado al mundo y encomendado a la carne; rasgado de ojos de conciencia; negro de cabello y de dicha; largo de frente y de razones, quebrado de color y de piernas, blanco de cara y de todo, falto de pies y de juicio, mozo amostachado, y diestro en jugar las armas, a los naipes y otros juegos; y poeta, sobre todo, hablando con perdón, descompuesto, componedor de coplas, señalado de la mano de Dios. Por todo lo cual y atento a sus buenos deseos, pide a vuestas mercedes (pudiéndolo hacer a la puerta de una iglesia por cojo) le admitan en la dicha cofradía del Placer, dándole en ella alguna plaza muerta, aunque sea de hambre; que con ello recibirá merced y hará carmen con los frailes.*

Si quedase alguna duda de los meritos que reunía Don Francisco de Quevedo para que se le admitiese como miembro en el cabildo del regodeo, teniendo en cuenta según el manifestaba que el merito para ello era el haber sido cofrade de la carcajada y la risa, la duda se disipara leyendo alguna de las obras en las que la risa surge y brota desde las primeras frases. Aunque yo fuese con Don Francisco mucho más benévolo que lo fue con él Don Gaspar de Guzmán y Pimentel Ribera y Velasco de Tovar, conde Duque de Olivares, sin embargo la solemnidad de este acto me impide reproducir, aquí y ahora, algunos pasajes de sus obras jocosas que habrían supuesto, no ya un ejercicio práctico de la sonrisa, sino el de su hermana mayor: la risa.

Queda pues claro los meritos que le asistían para ser admitido en la academia, en este caso la academia del regodeo.

Para ser justo tengo que decir que finalmente se redimió, más de 300 años después a Don Francisco el 30 de Febrero de 1984, acordándose por unanimidad nombrarlo no solo académico sino Presidente de Honor de la Academia Española del Desastre, asignándosele el sillón u redondilla, de acuerdo con la premática que se dictaba y que se publicó en el desaparecido diario madrileño Pueblo, el 6 de Marzo de ese mismo año.

## 2º. El deterioro de la sonrisa.

Como ha quedado expuesto, la importancia que en todos los órdenes de la vida tiene la sonrisa, pone de manifiesto lo oportuno de considerar las causas que la deterioran, para de esa manera poder restaurarla.

La nueva académico establece como causas principales responsables del deterioro de la sonrisa la caries dental y la enfermedad periodontal. Hace un detallado y documentado relato histórico donde se pone de manifiesto que aunque se conocía desde tiempos remotos aspectos de la patología bucal, no fue sin embargo hasta finales del siglo XIX cuando se supo que el proceso de la caries dental se inicia por acción de las bacterias.

Hoy día, no se puede separar la salud bucal y la salud general como entidades diferentes ya que se influyen mutuamente una a otra, y así la identificación de una patología bucal puede ayudar al diagnostico de otras enfermedades sistémicas y al contrario, algunas enfermedades sistémicas tienen un importante impacto en la salud bucal.

En algunos casos, el primer signo de una enfermedad es la manifestación de una alteración bucal, como es el caso de la ulceración crónica del paladar duro en la tuberculosis pulmonar, o como ciertas lesiones bucales son el primer síntoma de la sífilis, o

como la presencia de citomegalovirus en la mucosa oral puede ser la primera manifestación del SIDA.

Y por el contrario, alteraciones de la boca tienen una clara incidencia sobre el inicio y progresión de muchas enfermedades tales como la artritis, úlcera péptica, enfermedad cardiovascular, neumonía bacteriana, diabetes, endocarditis, neonatos con bajo peso, e incluso hoy día se reconoce cierta relación entre enfermedad periodontal y aterosclerosis.

Así pues, quedan perfectamente justificadas y acreditadas las causas que deterioran la sonrisa, y si no, pregúntese a uno con un dolor de muelas porque no se ríe.

Aunque, si es que hubiese que dar más argumentos para justificar la necesidad de restaurar la sonrisa no hay más que acudir al capítulo 18 del Quijote titulado:

**Donde se cuentan las razones que pasó Sancho Panza con su señor Don Quijote con otras aventuras dignas de ser contadas.**

Una vez que dejaron la venta donde de Sancho se sintió aporreado por más de 400 moros y después de ser manteado se relata que llega Sancho a su amo marchito y desmayado sin saber que iba a ser protagonista de un nuevo episodio en el que Don Quijote confundió dos grandes manadas de ovejas con un ejército, lo que hizo que los cabreros en su defensa arremetieran con sus hondas en la testa de don Quijote.

Este es el diálogo que se establece entre Don Quijote y Sancho después de la odisea vivida en la que tomó protagonismo las hondas de los cabreros y la cara de Don Quijote:

*"...Pero dame acá la mano, y atiéntame con el dedo, y mira bien cuántos dientes y muelas me faltan deste lado derecho, de la quijada alta; que allí siento el dolor.*

*Metió Sancho los dedos y, estándole tentando, le dijo:*

*-¿Cuántas muelas solía vuestra merced tener en esta parte?*

*-Cuatro –respondió don Quijote-, fuera de la cordal, todas enteras y muy sanas.*

*-Mire vuestra merced bien lo que dice, señor –respondió Sancho.*

*-Digo cuatro, si no eran cinco –respondió don Quijote –; porque en toda mi vida me han sacado diente ni muela de la boca, ni se me ha caído, ni comido de neguijón ni de reuma alguna.*

*-Pues en esta parte de abajo –dijo Sancho- no tiene vuestra merced más de dos muelas y media; y en la de arriba, ni media, ni ninguna, que toda está rasa como la palma de la mano.*

*-¡Sin ventura yo! - dijo don Quijote, oyendo las tristes nuevas que su escudero le daba-; qué más quisiera que me hubieran derribado un brazo, como no fuera el de la espada. Porque te hago saber Sancho, que la boca sin muelas es como molino sin piedra, y en mucho más se ha de estimar un diente que un diamante...”*

Así pues, si un diente tiene más importancia que un diamante, no hay que agregar más argumentos para aceptar lo necesario que es restaurar los dientes perdidos y así hacer posible la propia restauración de la sonrisa, asunto del que trata el último apartado del discurso.

### 3º. Restaurar la sonrisa mediante regeneración tisular.

Como dije al principio del comentario al discurso, este en conjunto me ha parecido que además de estar muy bien escrito y documentado es muy novedosa la manera de justificar lo que para mi entender constituye lo verdaderamente importante del discurso, esto es, el relato actualizado de los procesos de regeneración tisular.

El implante dentario de titanio es hoy día la mejor solución a la reposición de dientes perdidos y sustituye con ventaja a la prótesis removible o a la prótesis fija. Sin embargo, qué duda cabe que nada remplazaría mejor una pieza que otro diente fabricado a partir de tejido del propio paciente, lo que justifica que la Doctora Osorio plantee como la mejor solución a los problemas de la restauración dental la regeneración tisular.

El relato es de una altura científica considerable, muy bien estructurado, ilustrándonos de forma fácil y sencilla los acontecimientos más actuales de la regeneración tisular, planteando finalmente lo que puede ser la técnica solución de futuro y que ha venido denominándose *cell homing*.

La capacidad de regeneración de los tejidos está prevista por la naturaleza, y por ende puede ser reactivada; por lo que en determinados casos no sea imprescindible incluir en las actuaciones de regeneración la terapia celular. Las ventajas de esta prometedora técnica (*cell homing*) son muy importantes, porque con ella se reducen sobremanera las presiones técnico-sanitarias y económicas que la terapia mediada con células madre lleva implícita. De este modo, los beneficios de la ingeniería tisular podrán llegar con más facilidad a especialidades como la Estomatología.

El concepto de *cell homing* tiene su origen en la capacidad que tienen las células progenitoras de migrar. Pueden, desde el sistema hematopoyético y a través del torrente circulatorio, atravesando el epitelio endovascular, llegar a la médula ósea o a otros órganos y allí formar lo que se conoce como nichos de células madre. Estos nichos celulares pueden permanecer quiescentes o activarse en determinadas circunstancias, siendo capaces de regenerar células perdidas. Este proceso de migración celular requiere navegación activa, señalización, reconocimiento entre células y anclaje celular en el tejido nativo dañado; se lleva a cabo en horas y nunca requiere más de 1 o dos días.

Este *homing* celular es realmente un proceso fisiológico de activación, señalización y regeneración que se inicia y coordina cuando existen señales de alarma en un órgano que está sufriendo un daño importante. Por tanto, si se conoce cuales son los factores de señalización capaces de activar esta migración en un tipo determinado de subpoblación celular, se podrían realizar técnicas de regeneración tisular *in situ* sin recurrir a la tecnología, con el coste y complicaciones que requiere la terapia celular. En este caso no se necesitaría la extracción previa, ni el cultivo, selección e inyección de células madre para conseguir la regeneración de los tejidos. Esta terapia está basada en la inserción de un soporte con factores de señalización que permiten el desbloqueo, la atracción y activación de los nichos quiescentes de células madre y por tanto, un desbloqueo de la capacidad intrínseca de regeneración del tejido dañado.

Y es aquí, precisamente, donde la Bioquímica y la Biología Molecular, en mi opinión, pueden tener una amplia implicación, tanto en la identificación como en la síntesis de todos estos factores

de señalización celular. Entre estos factores se han identificado proteasas, citoquinas, quimioquinas, interleuquinas, factores de crecimiento y proliferación vascular, entre otros destacan: VEGF, EPO, TGF-beta, HGF, HIF-1alpha, IL-8, SDF-1 $\alpha$ , BMP.

La ingeniería tisular es una disciplina compleja que integra información y estrategias de actuación de numerosos campos científicos, donde no podemos tampoco olvidar a la Histología, la Biología celular, la Embriología o la Genética... ya que del estudio de los acontecimientos que se producen durante el desarrollo embrionario como son la proliferación, señalización, morfogénesis, diferenciación e interrelación celular es de donde deben extraerse las bases instrumentales de la ingeniería tisular.

No obstante, a mi entender, queda por abordar lo que es el mayor reto biomédico, ya que es posible que estos mecanismos de regeneración tisular fisiológicos, que se pretenden activar en los pacientes, no se encuentren en perfecto funcionamiento en determinadas patologías, en enfermedades de larga evolución o en pacientes de mayor edad. Es un hecho probado que los procesos regenerativos (no reparadores) son más lentos y en ocasiones inexistentes en individuos de edad. En la médula ósea del recién nacido una de cada diez mil es una célula reparadora y en una persona de 80 años sólo se encuentra una entre doscientas mil.

Por lo tanto, queda aún abierto el debate acerca de cómo diferenciar en qué patologías, grado de las mismas o tipos de pacientes los tres pilares de la ingeniería tisular (células, factores bioactivos y soporte) son fundamentales o simplemente coadyuvantes.

Lo que sí se desprende del trabajo de la Doctora Osorio es lo necesario de llevar a cabo un trabajo multidisciplinar desarrollado a la luz de las nuevas tecnologías, conjugando el esfuerzo de científicos, clínicos, gestores y del sector industrial para conseguir que la aplicación clínica de la regeneración tisular en Odontología sea una realidad para los pacientes, más allá del laboratorio de investigación.

Aquí finalizo el comentario al discurso de ingreso, aunque creo pertinente decir finalmente que ya queda lejos el tiempo en el que el ingreso de una mujer en una academia era motivo de noticia nacional, hoy afortunadamente, con tu ingreso, se eleva a cuatro la nómina de mujeres en nuestra Institución, por eso y por la categoría personal y profesional de todas ellas nos sentimos orgullosos.

Sé pues, bienvenida querida amiga Raquel, a esta que desde hoy será también tu casa.

Muchas gracias.

He dicho.