

ACADEMIA DE CIENCIAS ODONTOLÓGICAS DE ESPAÑA

**¿ES LA PERIODONTITIS
UNA ENFERMEDAD
DE TRANSMISIÓN GENÉTICA?**

Discurso pronunciado por el

Excmo. Doctor Don Juan Blanco Carrión

En el acto de su toma de posesión como académico de
número el 19 de junio del año 2025.

Y la contestación del

Excmo. Doctor Don Juan Suárez Quintanilla



MADRID
MMXXV

¿ES LA PERIODONTITIS UNA ENFERMEDAD DE TRANSMISIÓN GENÉTICA?

Discurso pronunciado por el
Excmo. Doctor Don Juan Blanco Carrión

En el acto de su toma de posesión como académico
de número el 19 de junio del año 2025.

Y la contestación del
Excmo. Doctor Don Juan Suárez Quintanilla



ISBN: 978-84-128611-9-8

DEPOSITO LEGAL:

M-14546-2025

IMPRESO EN ESPAÑA

**¿ES LA PERIODONTITIS
UNA ENFERMEDAD
DE TRANSMISIÓN GENÉTICA?**

Excmo. Sr. presidente de la Academia de Ciencias Odontológicas de España.

Excmos. Miembros de la Junta de Gobierno.

Excmos. Srs. Académicos.

Compañeros.

Señoras y señores.

Querida familia.

En este momento deseo expresar, ante todo, el profundo honor que representa para mí haber sido propuesto como Académico de Número de esta ilustre Academia de Ciencias Odontológicas. Constituye una inmensa satisfacción personal poder integrarme y colaborar con tan distinguidos miembros en los trabajos y objetivos que persigue esta institución. La existencia de esta Academia es fruto del esfuerzo sostenido de un grupo de compañeros cuya labor merece un reconocimiento justo y público. Entre ellos, deseo resaltar de manera especial al profesor Antonio Bascones Martínez, no únicamente por su participación en la creación de esta institución, sino también por haber sido, en mi etapa formativa, uno de mis maestros y desde luego la “puerta” a lo que hoy día profesionalmente soy. Considero de rigor reconocer la profunda huella que ha dejado no solo en mí, sino en muchos otros, y en el desarrollo de la docencia y la investigación en los ámbitos de la Medicina Bucal, la Periodoncia y la Implantología. Gracias a su impulso, se consolidó el Máster de Periodoncia-Implantología en la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid, el cual tuve la fortuna de realizar, y se promovió la formación de una destacada generación de docentes e investigadores, cuya labor ha contribuido de manera decisiva a situar estas disciplinas en posiciones de referencia dentro de los indicadores de excelencia científica. Tanto es así que el máster, hoy día, está acreditado por la Federación Europea de Periodoncia y es de los más solicitados a nivel internacional.

Quiero agradecer mi camino personal, clínico, docente e investigador, a todos aquellos que de una manera u otra me han hecho mejor como profesional y como persona. No podré nombrar a todos porque la lista sería interminable. He sido un gran afortunado.

Al profesor y amigo Mariano Sanz Alonso, quien ha sido y continúa siendo para mí un referente y un ejemplo a seguir. Me lo ha enseñado todo; y no lo afirmo únicamente desde una perspectiva personal, sino respaldado por métricas e indicadores que lo sitúan como uno de los dentistas más influyentes en el ámbito docente e investigador a nivel mundial. He sido un gran afortunado.

A mis profesores y amigos Luis Aracil Kessler, José Vicente Sanz Casado y Miguel Ángel Rodrigo (“Michelín”) aprendí de ellos cirugía, anatomía, y que hay

algo en la vida más allá de la profesión, saber vivirla en compañía de los tuyos y vosotros estáis entre ellos. He sido un gran afortunado.

Al profesor y amigo Ángel Carracedo (el mejor genetista del mundo), que un día le pregunté; Ángel, hay pacientes que pierden los dientes por infección periodontal, aunque se cuiden. ¿Podemos hacer algo? Su respuesta sin titubear: “busca fenotipos extremos y hacemos un estudio de genoma completo”. Todo facilidades. Ahí empezó mi relación con la genética. He sido un gran afortunado.

A mi amigo y compañero de fatigas Ángel Alonso Rosado, en paz descanse. Cuantas vivencias juntos... He sido un gran afortunado.

A mi amigo Juan Suárez Quintanilla, que ha accedido a presentarme como miembro de esta Academia. Su respuesta fue inmediata, “¡Qué honor!”. Todavía me pregunto: ¿Por qué? He sido un gran afortunado.

A la Universidad de Santiago, que tanto me ha dado y me da, especialmente a mis amigos y compañeros de Unidad Docente de Periodoncia: Pilar, Toni, Santiago, Yago, y todos los que colaboran con nosotros. Soy un gran afortunado.

Y por último a toda mi familia, empezando por mi mujer la Profa. Isabel Ramos Barbosa (“Bebé”), que desde hace 36 años emprendimos este viaje juntos y ha sido un estímulo continuo y un pilar inquebrantable a pesar de las situaciones de salud vividas. Soy un gran afortunado.

Mis hijos, Juan, Teresa, Beatriz, ahora Miguel, espero que pronto Santiago, y a mi nieto Miguelito. Que voy a decir de ellos, son los mejores y son el motor y el estímulo de esta trayectoria. Soy un gran afortunado.

A mis hermanos, M^a del Carmen, Andrés y M^a Dolores, ejemplo continuo de cariño y de hacer familia. Soy un gran afortunado.

Y por supuesto a mis padres, sin ellos no estaría aquí. Trabajadores incansables, rigurosos, preocupados por enseñarnos todo, en fin... un ejemplo. He sido un gran afortunado.

Quiero también expresar mi agradecimiento a mis padres políticos. Ellos también me enseñaron que el esfuerzo nunca es en vano. He sido un gran afortunado.

A continuación, con la venia del Sr. presidente, paso a presentar el discurso de acceso a esta ilustre Academia titulado: ¿Es la periodontitis una enfermedad de transmisión genética?

¿ES LA PERIODONTITIS UNA ENFERMEDAD DE TRANSMISIÓN GENÉTICA?

LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES. ETIOPATOGENIA Y CLASIFICACIÓN

Las enfermedades periodontales asociadas a placa constituyen trastornos infecciosos crónicos, en los que las bacterias desempeñan un papel central como agentes causales. Dentro de este grupo, la gingivitis se considera una manifestación inicial y no destructiva, limitada principalmente a la encía (Mariotti, A., 1999; Page, R. C., 1986). Los estudios de gingivitis experimental (Löe, H., 1965; Silness, J., & Löe, H., 1964) realizados en sujetos con encías sanas aportaron las primeras pruebas empíricas de que la acumulación de biopelículas de placa dental sobre superficies limpias induce de forma consistente una respuesta inflamatoria en los tejidos gingivales. Uno de los hallazgos más relevantes de esta línea de investigación es la constatación de que la inflamación persiste mientras la biopelícula bacteriana se mantenga adherida al margen gingival. En cambio, su eliminación cuidadosa puede conducir a la resolución completa del proceso inflamatorio, sin dejar secuelas estructurales (Silness, J., & Löe, H., 1964). En este contexto, la gingivitis crónica no debe interpretarse como un evento aislado o esporádico, sino más bien como una consecuencia predecible y reproducible del crecimiento sostenido de biopelículas bacterianas sobre superficies dentarias adyacentes a los tejidos periodontales.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la gingivitis es una condición prácticamente universal, presente tanto en niños como en adultos. Un trabajo realizado por Albandar y colaboradores (Albandar, J. M. et al., 1996) evaluó la prevalencia de inflamación gingival manifiesta en un amplio grupo de adolescentes sin periodontitis. Estos jóvenes formaban parte de una cohorte más extensa examinada en el marco de la encuesta nacional de salud bucodental infantil en Estados Unidos. Los resultados revelaron que el 82,1% de los adolescentes presentaba sangrado gingival, un hallazgo que evidencia la alta frecuencia de esta condición en edades tempranas. Hallazgos similares han sido reportados en otros estudios llevados a cabo en distintas regiones del mundo, reforzando la noción de que la gingivitis es una entidad sumamente prevalente entre niños y adolescentes (Albandar, J. M., et al., 2002; Gjermo, P., et al., 2002). En adultos, también se ha documentado una elevada prevalencia de gingivitis. De hecho, se estima que aproximadamente la mitad de la población adulta de Estados Unidos presenta sangrado gingival, lo que indica que la inflamación gingival clínica es una condición común y generalizada en esta franja etaria (Albandar, J. M., & Kingman, A., 1999; Albandar, J. M., 2002).

La segunda patología periodontal más relevante es la periodontitis. Se trata de una condición inflamatoria que surge como resultado de la interacción del hospedador con las bacterias orales, influida a su vez por diversos factores ambientales. Cuando no se trata adecuadamente, esta enfermedad puede provocar daños progresivos en los tejidos blandos, destrucción del hueso alveolar e incluso la pérdida definitiva de dientes. Aunque se han identificado ciertas bacterias específicas asociadas a la periodontitis, los estudios sugieren que es la respuesta inmune del hospedador frente a estos microorganismos la que, en muchos casos, contribuye de manera decisiva al avance de la enfermedad (Shaddox, L. M., et al., 2021).

La periodontitis es la enfermedad inflamatoria crónica no transmisible más frecuente en el ser humano. En sus estadios más avanzados representa la sexta condición más prevalente en el mundo (Kassebaum, N. J., et al. 2014), afectando a 783 millones de personas, el 11,2% de la población adulta a nivel mundial. Es, además, la causa más frecuente de pérdida dentaria en el adulto, significando un severo problema de salud pública no solo debido a las alteraciones funcionales, estéticas, de autoestima y/o calidad de vida que conlleva la pérdida dentaria, sino por su impacto negativo en la salud general de los pacientes (trastornos cardiovasculares, diabetes, infarto lacunar o resultados adversos del embarazo) (Tonetti, M. S., et a., 2017).

Es por ello que en la últimas décadas, se han multiplicado los esfuerzos para mejorar las condiciones de salud bucal de la población; el objetivo primordial de la Organización Mundial de la Salud, la Federación Dental Internacional y la Asociación Internacional para la Investigación Dental ha sido “minimizar el impacto de las enfermedades bucales y craneofaciales sobre la salud general y el desarrollo psicosocial, poniendo especial énfasis en promocionar la salud bucal y en reducir la prevalencia de enfermedades orales entre las poblaciones con la mayor carga de tales condiciones y enfermedades” (Kassebaum, N. J., et al., 2017; Hobdell, M., et al. 2003).

Los datos epidemiológicos recogidos en España sugieren, según la encuesta más completa de 2005 (Bravo-Pérez, M. et al., 2005), que en adultos entre 35-44 años, solo el 14,8% tendría las encías sanas, el 59,8% tendría gingivitis, y el 25,4% periodontitis. Y en personas de 65-74 años, solo el 10,3% tendría las encías sanas; el resto tendría algún tipo de enfermedad periodontal (el 51,6% tendría gingivitis y el 38% periodontitis). Estos datos han sido recientemente confirmados por el estudio epidemiológico bucodental más amplio realizado en España sobre población laboral, en el que se observó un 38,4% (IC 95% [36,4; 40,5]) de individuos con necesidades de tratamiento periodontal, incrementándose la prevalencia significativamente a partir de los 45 años (Carasol, M. et al. 2016).

Patogenia y modelo de progresión

Durante mucho tiempo, las enfermedades periodontales fueron consideradas trastornos de progresión continua, en los que la inflamación gingival derivaba inevitablemente en periodontitis, mediante un proceso activo y sostenido que conducía, con el tiempo, a una pérdida progresiva de inserción periodontal y, finalmente, a la pérdida dental. Sin embargo, el conocimiento acumulado en las últimas décadas llevó a una nueva hipótesis: la actividad de la enfermedad periodontal no sigue un patrón de progresión continuo y uniforme (Albandar, J. M., 1990; Socransky, S. S. et al., 1984), sino que se caracteriza por episodios intermitentes de actividad y remisión, cuya aparición está influida por factores aún no completamente identificados (Albandar, J. M. et al., 1986).

La comprensión de la enfermedad periodontal ha evolucionado, por tanto, desde un modelo lineal, en el que los factores de virulencia bacteriana (e.g., LPS, antígenos) inducen directamente una respuesta inmunoinflamatoria que promueve la destrucción tisular (Page, R. C., & Kornman, K. S., 1997), hacia un modelo no lineal que contempla una interacción dinámica y bidireccional entre el biofilm subgingival y la respuesta del huésped (Meyle, J., & Chapple, I., 2015). En este marco contemporáneo, la presencia de patógenos es necesaria pero no suficiente para causar enfermedad, siendo la susceptibilidad del huésped un factor crítico que explica la heterogeneidad clínica entre individuos con microbiotas similares (Lamont, R. J., et al., 2018).

En condiciones de salud oral, existe una simbiosis funcional entre el microbioma y el huésped mantenida por mecanismos competitivos, actividad antimicrobiana salival y un equilibrio ecológico estable (Loos, B.G. & Van Dyke, T.E., 2020). No obstante, la acumulación prolongada de biofilm puede inducir gingivitis, un estado inflamatorio reversible que, bajo ciertos desequilibrios, puede progresar a periodontitis. Esta transición se relaciona con un proceso de disbiosis, entendido como una alteración cualitativa, cuantitativa o funcional de la microbiota (Deng, Z. L. et al., 2017).

Según el modelo de Meyle y Chapple (fig. 1), la progresión de la salud periodontal a la enfermedad puede conceptualizarse como una secuencia en la que: (i) en la salud, predomina un biofilm eubiótico junto a una respuesta inmune proporcionada y resolutive; (ii) en la gingivitis, se observa una disbiosis incipiente con una respuesta aún proporcionada pero no resolutive; y (iii) en la periodontitis, existe una disbiosis establecida acompañada de una respuesta inmunitaria desproporcionada y no resolutive (Meyle, J., & Chapple, I., 2015). La intensidad y eficacia de la respuesta inmune varían según la susceptibilidad individual, siendo inadecuada en sujetos propensos, quienes desarrollan

respuestas exageradas con liberación de citoquinas, especies reactivas de oxígeno (ROS) y enzimas tisulolíticas (metaloproteinasas, elastasas, etc.), promoviendo la destrucción periodontal (Kinane, D. F. & Hajishengallis, G., 2009; Loos, B.G. & Van Dyke, T. E., 2020). El ambiente inflamatorio favorece la expansión de comunidades microbianas disbióticas, tanto por la liberación de nutrientes como por la creación de condiciones anóxicas que benefician a bacterias anaerobias (Hajishengallis, G., 2014). Este entorno genera un circuito de retroalimentación donde inflamación y disbiosis se refuerzan mutuamente, facilitando la persistencia de las bacterias patógenas mediante mecanismos de evasión inmunitaria.

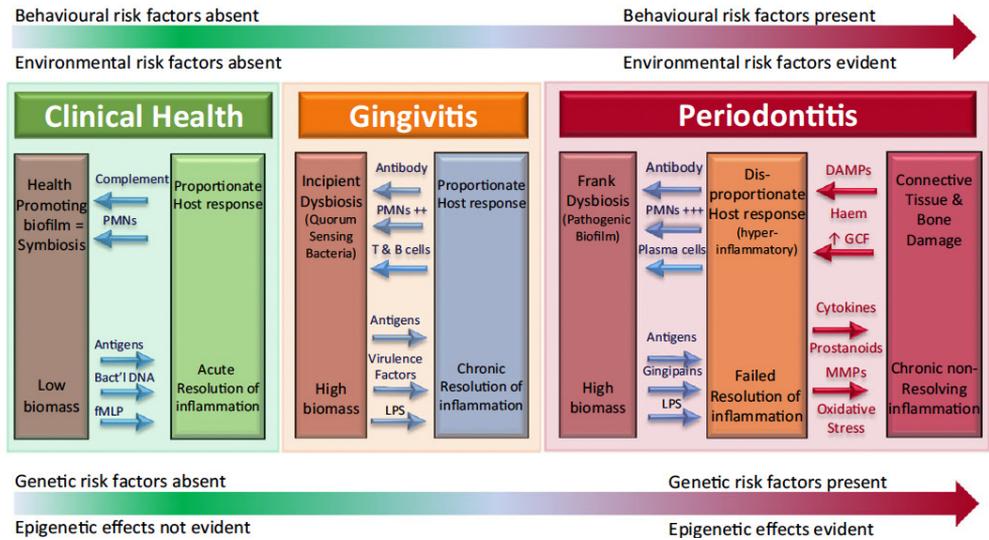


Fig. 1. Modelo de patogénesis (Meyle, J., & Chapple, I., 2015).

La hipótesis de Sinergia Polimicrobiana y Disbiosis (PsD) postula que factores ecológicos como el pH o la inflamación favorecen el sobrecrecimiento de patobiontes (microorganismos comensales potencialmente patógenos) que en conjunto conforman una comunidad sinérgica promotora de disbiosis y ruptura de la homeostasis (Hajishengallis, G. & Lamont, R. J., 2012; Darveau, R. P., 2010).

En síntesis, la enfermedad periodontal se concibe como el resultado de una interacción cíclica entre una microbiota disbiótica y una respuesta inflamatoria del huésped desregulada, donde ambos factores se perpetúan y amplifican mutuamente, dando lugar a la instauración y progresión de la enfermedad periodontal.

Factores de riesgo

El desarrollo y progresión de las enfermedades periodontales no dependen

exclusivamente de la presencia de microorganismos, sino que están modulados por una compleja interacción entre factores etiológicos locales, respuestas del huésped y variables sistémicas y ambientales. Aunque la biopelícula dental constituye el agente etiológico primario, la variabilidad interindividual en la respuesta inflamatoria explica por qué solo ciertos individuos y localizaciones desarrollan destrucción periodontal significativa.

Diversos estudios han establecido que algunos factores incrementan significativamente la probabilidad de que una persona desarrolle periodontitis, siendo reconocidos como factores de riesgo o indicadores de riesgo. Entre ellos destacan (Abandar, J.M., 2002):

- **Nivel de higiene oral:** se ha observado una relación directa entre la acumulación de placa y la prevalencia de periodontitis a nivel poblacional, aunque su valor predictivo individual es limitado.
- **Especificidad bacteriana:** aunque la biopelícula es indispensable para la enfermedad, ciertas especies como *Porphyromonas gingivalis* o *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* se asocian más estrechamente con formas agresivas o de rápida progresión.
- **Tabaquismo:** uno de los factores más contundentes. Se asocia con una mayor prevalencia, severidad y extensión de la enfermedad periodontal. El riesgo es dosis-dependiente y afecta negativamente la respuesta al tratamiento.
- **Diabetes mellitus:** especialmente cuando está mal controlada, incrementa la susceptibilidad a la pérdida de inserción y deterioro periodontal debido a alteraciones inmunológicas y en el metabolismo del colágeno.
- **Edad:** se relaciona con un mayor daño acumulado, aunque su papel como factor de riesgo independiente es debatido, ya que puede estar confinado por otros factores como higiene oral o acceso a tratamiento.
- **Sexo:** los varones muestran mayor prevalencia y severidad de periodontitis, posiblemente debido a diferencias hormonales, comportamentales y de higiene.
- **Raza/etnicidad:** en estudios en EE.UU., los afroamericanos y mexicanos-americanos presentan un riesgo más alto que los caucásicos, con diferencias también en higiene y acceso a cuidados.
- **Factores genéticos:** diversos estudios sugieren una predisposición hereditaria, especialmente para las formas agresivas de periodontitis. Se han identificado polimorfismos en genes como IL-1, TNF- α y el receptor de vitamina D asociados con una mayor susceptibilidad.

• **Otros factores sistémicos y locales adicionales (factores hormonales, estrés psicológico, osteoporosis, síndrome metabólico, obesidad, determinados fármacos, acceso a servicios de salud y nivel educativo, etc.).**

Este modelo multifactorial refleja que la periodontitis no es simplemente el resultado de una infección bacteriana, sino la consecuencia de una red compleja de interacciones entre microorganismos, huésped y entorno. Reconocer estos factores es esencial para diseñar estrategias personalizadas de prevención, diagnóstico y tratamiento.

Clasificación

Durante la celebración en 2017 del Taller Mundial sobre la Clasificación de las Enfermedades y Condiciones Periodontales y Periimplantarias (Caton, J. G., 2018. World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions), se llevó a cabo la última propuesta de clasificación de las enfermedades periodontales. Esta clasificación divide a las mismas en tres grandes grupos: 1. Salud periodontal y gingivitis (inducida por placa y no inducida por placa), 2. Periodontitis y 3. Otras condiciones que afectan el periodonto. Las principales conclusiones a las que se llegaron en aquella reunión respecto a clasificaciones anteriores fueron que: (1) Existe suficiente evidencia para afirmar que la periodontitis necrotizante es una entidad diferenciada; (2) La periodontitis como expresión de una enfermedad sistémica representa una manifestación más del proceso morboso, por lo que el diagnóstico debe centrarse en la patología sistémica subyacente; (3) La periodontitis crónica y la agresiva no pueden considerarse enfermedades distintas teniendo en cuenta su fisiopatología y (4) la variación fenotípica existente entre ambas se debe fundamentalmente a modelos multifactoriales (Papapanou, P. N. et al., 2018). En base a la información fisiopatológica se reconocieron tres formas distintas de periodontitis: periodontitis común, periodontitis necrotizante y periodontitis como manifestación directa de enfermedad sistémica. Por tanto, en la clasificación actual no se distingue entre periodontitis agresiva y crónica como entidades diferenciadas, sino que se integran en una única categoría. A su vez, los pacientes con periodontitis se clasifican en estadios en función de la gravedad de la enfermedad periodontal y de la complejidad prevista de su tratamiento (estadios I a IV), y en grados (grados A, B y C) en función del riesgo de progresión de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento (Fig. 2 y 3) (Tonetti, M.S. et al., 2018).

Periodontitis stage		Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
Severity	Interdental CAL at site of greatest loss	1 to 2 mm	3 to 4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radiographic bone loss	Coronal third (<15%)	Coronal third (15% to 33%)	Extending to middle or apical third of the root	Extending to middle or apical third of the root
	Tooth loss	No tooth loss due to periodontitis		Tooth loss due to periodontitis of ≤4 teeth	Tooth loss due to periodontitis of ≥5 teeth
Complexity	Local	Maximum probing depth ≤4 mm Mostly horizontal bone loss	Maximum probing depth ≤5 mm Mostly horizontal bone loss	In addition to stage II complexity: Probing depth ≥6 mm Vertical bone loss ≥3 mm Furcation involvement Class II or III Moderate ridge defect	In addition to stage III complexity: Need for complex rehabilitation due to: Masticatory dysfunction Secondary occlusal trauma (tooth mobility degree ≥2) Severe ridge defect Bite collapse, drifting, flaring Less than 20 remaining teeth (10 opposing pairs)
		Extent and distribution			
		For each stage, describe extent as localized (<30% of teeth involved), generalized, or molar/incisor pattern			

Fig. 2. Clasificación de la periodontitis en estadios (Tonetti, M. S. et al., 2018).

Periodontitis grade		Grade A: Slow rate of progression	Grade B: Moderate rate of progression	Grade C: Rapid rate of progression	
Primary criteria	Direct evidence of progression	Longitudinal data (radiographic bone loss or CAL)	Evidence of no loss over 5 years	<2 mm over 5 years	≥2 mm over 5 years
	Indirect evidence of progression	% bone loss/age	<0.25	0.25 to 1.0	>1.0
		Case phenotype	Heavy biofilm deposits with low levels of destruction	Destruction commensurate with biofilm deposits	Destruction exceeds expectation given biofilm deposits; specific clinical patterns suggestive of periods of rapid progression and/or early onset disease (e.g., molar/incisor pattern; lack of expected response to standard bacterial control therapies)
Grade modifiers	Risk factors	Smoking	Non-smoker	Smoker <10 cigarettes/day	Smoker ≥10 cigarettes/day
		Diabetes	Normoglycemic / no diagnosis of diabetes	HbA1c <7.0% in patients with diabetes	HbA1c ≥7.0% in patients with diabetes
Risk of systemic impact of periodontitis ³	Inflammatory burden	High sensitivity CRP (hsCRP)	<1 mg/L	1 to 3 mg/L	>3 mg/L
Biomarkers	Indicators of CAL/bone loss	Saliva, gingival crevicular fluid, serum	?	?	?

Fig. 3. Clasificación de la periodontitis en grados (Tonetti, M. S. et al., 2018).

¿EXISTEN INDIVIDUOS PERIODONTALMENTE SUSCEPTIBLES?

Tanto en modelos animales como en estudios en humanos, se ha demostrado que la periodontitis está precedida por un estado de gingivitis. Sin embargo, los datos disponibles sugieren que no todas las personas afectadas por gingivitis evolucionan hacia una destrucción periodontal; solo un subconjunto de individuos, y un número limitado de localizaciones, llegan a experimentar pérdida significativa de los tejidos de soporte (Albandar, J. M., 2002).

En los últimos años, se ha introducido el concepto de individuos de alto riesgo para desarrollar periodontitis, fundamentado en los hallazgos obtenidos a partir de estudios epidemiológicos y estudios clínicos longitudinales. Uno de los primeros estudios que permitió deducir que ciertos individuos presentan un mayor riesgo de desarrollar periodontitis que otros, se centró en analizar las causas de extracción dental en más de 1.800 personas (Trott, J. R. & Cross, H. G., 1966). Los resultados revelaron que, en cada grupo etario, el porcentaje de dientes perdidos por enfermedad periodontal superaba al porcentaje de pacientes que perdieron dientes por esa causa, lo cual sugiere que una gran proporción de los dientes perdidos se concentra en un número reducido de pacientes. Esta observación fue corroborada por un estudio longitudinal en una población estadounidense, donde se siguió a un grupo de individuos con dentición completa a los 28 años. Veintiocho años más tarde, se constató que el 22% de esos individuos había sido responsable del 77% de los dientes perdidos (Burt, B. A. et al., 1990). Hallazgos similares fueron reportados en dos estudios longitudinales que evaluaron los efectos de la terapia periodontal a lo largo de más de 15 años (Hirschfeld, L. & Wasserman, B., 1978; McFall, W. T. Jr., 1982). En el primero de ellos, se realizó una reevaluación a 600 pacientes de una consulta periodontal privada, con un seguimiento promedio de 22 años tras la finalización del tratamiento activo, con el objetivo de evaluar los patrones de pérdida dental a largo plazo. Durante el período posterior al tratamiento, se observó que 300 pacientes no habían perdido ningún diente debido a enfermedad periodontal, mientras que 199 habían perdido entre uno y tres dientes, 76 pacientes entre cuatro y nueve dientes, y 25 pacientes presentaban una pérdida severa, habiendo perdido entre 10 y 23 dientes. En el segundo estudio se analizó una cohorte de 100 pacientes con enfermedad periodontal que habían recibido tratamiento y posterior mantenimiento durante un período igual o superior a 15 años con el objetivo de evaluar la pérdida dental a largo plazo. La media de edad de los pacientes era de 43,8 años, con una distribución de 59 mujeres y 41 varones. Los participantes fueron examinados clínicamente y se revisaron sus historiales odontológicos. En función de la respuesta al tratamiento y del grado de pérdida dentaria experimentada, los pacientes fueron clasificados en tres categorías: *Bien*

Mantenidos (77 pacientes. Well-maintained), quienes mostraron una estabilidad periodontal sostenida; *Deterioro Progresivo* (15 pacientes. Downhill), con signos de empeoramiento gradual; y *Deterioro Extremo* (8 pacientes. Extreme downhill), quienes sufrieron una pérdida severa de dientes a pesar del mantenimiento a largo plazo.

La validez del concepto de “alto riesgo” para el desarrollo de periodontitis se vio reforzada por estudios longitudinales centrados en la historia natural de la enfermedad. En una población de Sri Lanka sin acceso a atención odontológica ni prácticas de higiene oral, los investigadores identificaron tres subgrupos: uno sin progresión de la enfermedad periodontal (11%), otro con progresión moderada (81%) y un tercero con progresión rápida (8%) (Loe, H. et al., 1986). Esto implica que un 11% de la población sin medidas de higiene oral no presenta progresión de la enfermedad (periodontitis), sin embargo, un 8% tienen una progresión rápida. De forma similar, un estudio reciente en una población de una aldea remota de Java Occidental sin atención dental sistemática mostró que un 20% de los individuos desarrolló una destrucción periodontal severa, mientras que el resto presentó únicamente un deterioro leve o moderado (van der Velden, U., 2006). ¿Existen, en consecuencia, pacientes susceptibles de perder más dientes que otros? Todos estos hallazgos demostraron de manera clara que existen factores adicionales, más allá de la mera acumulación de placa y del tipo de bacterias subgingivales presentes, que desempeñan un papel determinante en la patogénesis de la enfermedad periodontal.

La periodontitis es, por tanto, una enfermedad inflamatoria compleja y multicausal. El término “compleja” hace referencia al hecho de que la susceptibilidad y el desarrollo de esta patología están determinados por la interacción entre el genoma del huésped y su edad, junto con varios grupos de factores ambientales que actúan simultáneamente. Entre estos factores ambientales se incluyen: (i) las comunidades microbianas que desencadenan la inflamación; (ii) los hábitos de vida poco saludables; (iii) la presencia de comorbilidades o condiciones sistémicas; y (iv) factores relacionados con los dientes y la dentición (Schaefer, A. S., et al., 2025). Esta complejidad se manifiesta en un curso clínico no lineal, caracterizado por períodos alternantes de exacerbación y remisión (Chapple, I. et al., 2018). En cada paciente, la contribución relativa de estos cinco grupos de factores causales varía, por lo que es necesario estimarla de forma individualizada. Esto permite construir un modelo etiológico único para cada caso (Fig. 4).

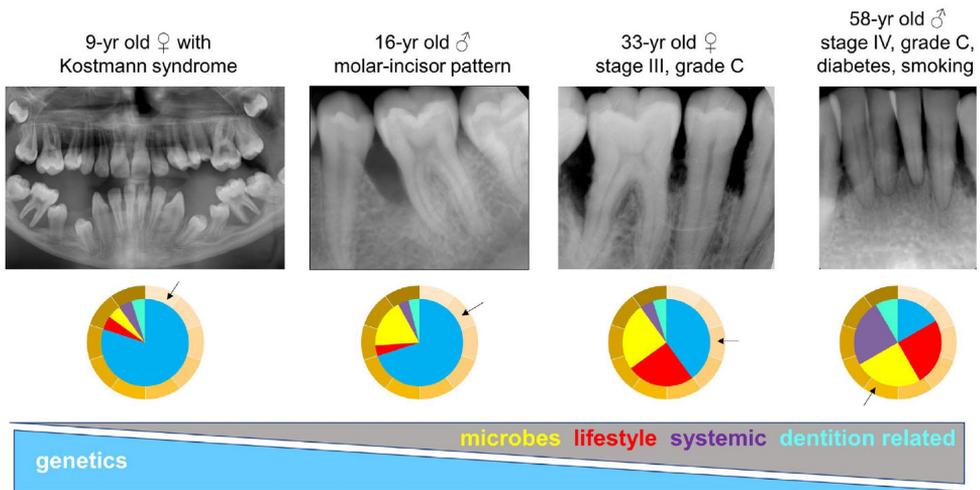


Fig. 4. Modelo multicausal (contribución de los factores según edad) para diferentes casos de periodontitis (Loos, B. G. & Van Dyke, T. E., 2020).

Otra característica fundamental de la periodontitis es que, aunque se inicia como respuesta a la presencia de biofilm subgingival, no se ha identificado una especie microbiana específica como agente etiológico, a diferencia de las enfermedades infecciosas clásicas, como la neumonía, donde se conocen bacterias concretas responsables. Además, la periodontitis no se asocia con una disminución de la diversidad microbiana, lo cual contrasta con otras enfermedades inflamatorias complejas como la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) en la que se produce disbiosis, es decir, una reducción de la diversidad microbiana (disminuye la variedad de especies bacterianas) acompañada del sobrecrecimiento de ciertos grupos bacterianos (ciertas bacterias oportunistas o patobiontes). Dada esta heterogeneidad etiológica, es extremadamente difícil determinar con precisión las proporciones relativas de los factores causales en un individuo concreto. En consecuencia, no existen actualmente pruebas de laboratorio universalmente aceptadas que permitan mejorar su diagnóstico o pronóstico, ni tampoco ningún medicamento capaz de curar la periodontitis. El enfoque terapéutico actual se basa en la eliminación mecánica del biofilm ya establecido en las bolsas subgingivales, en la instrucción al paciente para minimizar la formación de nueva placa mediante higiene oral diaria adecuada, en la reducción quirúrgica de bolsas residuales cuando sea necesario, y en el acompañamiento conductual para fomentar hábitos de vida saludables (Junge, T. et al., 2021; Loos, B.G. & Needleman, I., 2020). En la práctica clínica, los odontólogos intentan estimar la contribución relativa de los distintos factores causales en cada paciente con periodontitis. Esta valoración individualizada es esencial, ya que la influencia de cada grupo de factores varía según la

etapa de la vida. En pacientes preadolescentes, adolescentes y adultos jóvenes, los factores hereditarios suelen desempeñar un papel determinante en la aparición de la enfermedad periodontal. En cambio, en pacientes entre 40 y 60 años, la susceptibilidad a la periodontitis tiende a estar influida por combinaciones más complejas de factores genéticos, hábitos de vida y envejecimiento biológico. A partir de los 60 años, los efectos propios del envejecimiento, más que los factores genéticos, adquieren una mayor relevancia en el diagnóstico inicial de la periodontitis. En este grupo etario, la edad debe considerarse un factor de riesgo significativo debido a dos procesos fisiológicos vinculados al sistema inmunológico: la inmunosenescencia (deterioro progresivo de la función inmune con la edad) y la inflamación asociada al envejecimiento (inflammaging) (un estado crónico de inflamación de bajo grado, que favorece condiciones inflamatorias como la periodontitis) (Ferrucci, L. & Fabbri, E., 2018; Barbe-Tuana, F. et al., 2020; Ebersole, J. L. et al., 2016).

A pesar de que los factores que desencadenan la enfermedad cambian con la edad, los procesos patológicos subyacentes, como la desregulación de las vías inmunitarias protectoras, pueden ser los mismos en todas las etapas de la vida.

METODOLOGÍA EN INVESTIGACIÓN GENÉTICA Y SU APLICACIÓN EN PERIODONCIA

La comprensión del papel de los factores genéticos en la etiopatogenia de las distintas enfermedades ha avanzado notablemente gracias al desarrollo de diversos métodos de análisis genético. Estos enfoques permiten identificar tanto la predisposición hereditaria como las variantes genéticas específicas asociadas a la enfermedad, y se clasifican en metodologías que varían en complejidad y precisión (Kinane, D. F. et al., 2005).

1. Agregación familiar. ¿Están los genes relacionados con la enfermedad?

La observación de que la periodontitis se presenta con mayor frecuencia entre miembros de una misma familia puede sugerir una base genética. Sin embargo, esta coincidencia también puede deberse a factores ambientales compartidos, como la dieta, los hábitos de higiene, el tabaquismo o incluso la transmisión de microorganismos patógenos. Por tanto, aunque la agregación familiar constituye una señal inicial, no es concluyente por sí sola, y debe investigarse con métodos más robustos.

2. Estudios en gemelos. ¿Están los genes relacionados con la enfermedad?

Los estudios en gemelos, especialmente en gemelos monocigóticos (idénticos), proporcionan una herramienta poderosa para separar la influencia genética de la ambiental. Como estos comparten el 100% de su genoma, la diferencia o discordancia en la presentación de la enfermedad se atribuye a factores

externos. Sin embargo, la discordancia ente dicigóticos podría deberse a diferencias genéticas y medioambientales. La distinta concordancia entre gemelos monocigóticos y dicigóticos para un determinado fenotipo puede utilizarse para estimar la contribución relativa de los factores genéticos (herencia) y ambientales en una enfermedad. El estudio de la presentación clínica de enfermedades en gemelos suele ser un primer paso valioso en este tipo de investigaciones.

En el contexto de la periodontitis, los estudios en gemelos han sido relativamente limitados tanto en tamaño muestral como en alcance. Aun así, los resultados obtenidos respaldan consistentemente la existencia de un componente hereditario significativo en la susceptibilidad a la enfermedad periodontal, especialmente en su forma crónica y en la gingivitis crónica.

Una de las investigaciones más relevantes fue llevada a cabo por Michalowicz y colaboradores (Michalowicz, B. S. et al., 1991) con estudios en gemelos criados juntos y por separado, tanto monocigóticos como dicigóticos. Observaron que las medidas clínicas, profundidad de sondaje y nivel de inserción clínica, variaban mucho menos en gemelos monocigóticos criados juntos, lo que refuerza la hipótesis de que la genética influye en la expresión de la enfermedad. Además, en otro estudio analizaron la altura ósea alveolar, observando diferencias significativas asociadas al genotipo, incluso en grupos con hábitos similares de higiene oral y exposición al tabaco (Michalowicz, B. S. et al., 1991). En un análisis posterior con 117 pares de gemelos adultos, estimaron la heredabilidad y la varianza genética y ambiental de la gingivitis y de la periodontitis crónica. Los resultados mostraron que los gemelos monocigóticos presentaban mayor similitud en todas las medidas clínicas comparados con los dicigóticos. Se encontró una varianza genética estadísticamente significativa tanto para la severidad como para la extensión de la enfermedad, con una heredabilidad estimada cercana al 50% para la periodontitis crónica. Este porcentaje se mantuvo estable incluso tras ajustar por factores conductuales como el tabaquismo. No se encontró evidencia de heredabilidad en la gingivitis (Michalowicz, B. S. et al., 2000).

A pesar de las limitaciones metodológicas y del tamaño muestral, estos estudios demuestran que aproximadamente la mitad de la variabilidad observada en la periodontitis crónica podría atribuirse a factores genéticos, más allá de los comportamientos individuales o exposiciones ambientales.

3. Análisis de segregación. ¿Cuál es el modo de herencia?

Aunque la agregación familiar y los estudios en gemelos han establecido que existe una contribución genética en la periodontitis (agresiva y crónica,

respectivamente), estas aproximaciones no son suficientes para identificar ni el modelo de herencia exacto ni los genes implicados. En este contexto, el análisis de segregación representa una herramienta más avanzada para determinar el patrón hereditario de la enfermedad dentro de familias.

Este método examina cómo se transmite una enfermedad en las familias y si ese patrón concuerda con modelos mendelianos (autosómico dominante, recesivo, ligado al cromosoma X y al cromosoma Y) u otros más complejos (herencia multifactorial o poligénica, con penetrancia incompleta, codominancia, etc.). Permite evaluar la plausibilidad de distintos modelos de herencia mediante comparación estadística. No busca genes específicos, pero sí ayuda a definir cómo se transmite la enfermedad.

En el estudio de Marazita y colaboradores (Marazita, M. L. et al. 1994) que analizaron más de 100 familias norteamericanas, encontraron evidencia consistente de una herencia autosómica dominante con una penetrancia del 70%, tanto en individuos blancos como afroamericanos.

Otros estudios consideran que las distintas formas de periodontitis agresiva (prepuberal, localizada y generalizada) probablemente se deban a mutaciones en uno o varios genes principales transmitidos de forma autosómica dominante (Boughman, J. A. et al., 1986, Marazita, M. L. et al., 1994) o recesiva (Saxen, L. & Nevanlinna, H. R., 1984) pero con penetrancia reducida. Esto significa que no todas las personas portadoras del gen desarrollan necesariamente la enfermedad. Por ello, dos individuos con el mismo genotipo pueden diferir en su fenotipo clínico por factores como tabaco, placa bacteriana o interacciones epigenéticas. Esta variabilidad se conoce como heterogeneidad genética y epigenética. Distintos genes mutados pueden causar una presentación clínica similar en diferentes familias. Por ello, la diversidad en los patrones de herencia observados en distintos estudios no solo es esperable, sino que refleja la complejidad real del componente genético de esta enfermedad.

4. Análisis de ligamiento. ¿Dónde están los genes?

Es una herramienta clásica en genética para localizar genes asociados a enfermedades. Se basa en la idea de que genes próximos en un mismo cromosoma tienden a heredarse juntos. Ha demostrado ser especialmente eficaz para enfermedades monogénicas, como algunos síndromes con manifestaciones periodontales (ej. Papillon-Lefèvre). En la periodontitis agresiva, estudios de ligamiento han identificado regiones candidatas, aunque su éxito es limitado en enfermedades complejas donde múltiples genes de pequeño efecto están implicados. Por ello, su aplicación en periodontitis crónica es menos efectiva.

Los estudios de ligamiento han sido clave para investigar la base genética de la periodontitis agresiva localizada, una enfermedad con potencial herencia monogénica y de acuerdo a diferentes estudios, localizada en el cromosoma 4 y 1q25 (Boughman, J. A. et al., 1986; Hart, T. C. et al., 1993; Li, Y. et al., 2004).

Aunque estos estudios no han logrado aún identificar un gen causal único, sí han permitido establecer varios conceptos clave:

- La periodontitis agresiva localizada tiene una fuerte base genética.
- Existen múltiples loci genéticos posibles (al menos, en los cromosomas 1 y 4).
- Hay una clara heterogeneidad genética, lo cual significa que no todas las familias ni poblaciones comparten el mismo gen de riesgo.

Hasta la fecha, no se ha identificado un gen de efecto mayor con certeza, pero estos estudios han trazado el camino hacia futuras investigaciones moleculares más precisas (como los estudios de asociación de genoma completo GWAS, o estudios de secuenciación).

5. Estudios de asociación genética. ¿Qué genes son?

Los estudios de asociación genética son actualmente una de las herramientas más poderosas para identificar variantes genéticas implicadas en enfermedades comunes y complejas como la periodontitis. A diferencia de los estudios de ligamiento, que requieren grandes familias multigeneracionales y detectan mejor variantes de gran efecto, los estudios de asociación tienen mayor sensibilidad para detectar polimorfismos de alta frecuencia, pero de efecto pequeño, como los comúnmente involucrados en enfermedades multifactoriales.

En esencia, estos estudios comparan la frecuencia de un marcador genético (por ejemplo, un SNP) entre personas enfermas (casos) y personas sanas (controles). Si un alelo aparece significativamente más en los casos, se interpreta que:

- Puede estar dentro del locus de susceptibilidad a la enfermedad, o
- Está en desequilibrio de ligamiento con el verdadero gen causal, es decir, se hereda junto a él.

Dos tipos de estudios de asociación:

5.1. Estudios de asociación por genes candidatos

Estos son estudios dirigidos que seleccionan ciertos genes “sospechosos” basándose en el conocimiento previo de la fisiopatología de la enfermedad. En periodontitis, por ejemplo, se han estudiado repetidamente genes como IL-1, TNF- α , IL-6, CD14 o receptores de inmunoglobulinas (Loos, B. G. et al., 2005).

Ventajas:

- Económicos y rápidos.
- Enfocados en rutas biológicas plausibles (respuesta inmune, inflamación, etc.).

Limitaciones:

- Solo detectan parte del riesgo genético.
- Sesgo de conocimiento previo: muchos genes relevantes pueden no ser incluidos por desconocimiento de su función.

5.2. Estudios de asociación del genoma completo (GWAS, del inglés Genome Wide Association Studies)

Los GWAS son estudios no dirigidos que exploran todo el genoma humano en busca de asociaciones entre variantes genéticas y una enfermedad o rasgo fenotípico. Se basan en tecnologías de alto rendimiento que permiten genotipar millones de polimorfismos de base única (SNPs) a la vez (Hindorf, L. A. et al., 2009).

Ventajas:

- No dependen de hipótesis previas: pueden descubrir genes completamente inesperados o desconocidos hasta el momento.
- Muy útiles para enfermedades complejas y poligénicas.

Limitaciones:

- Requieren muestras muy grandes (miles o decenas de miles de individuos).
- Pueden identificar variantes asociadas cuya relevancia biológica es incierta.
- Pueden encontrar múltiples señales con efectos muy pequeños, difíciles de interpretar clínicamente.

Los GWAS han sido aplicados exitosamente en enfermedades comunes como la diabetes tipo 2, enfermedad de Alzheimer o enfermedad coronaria. En el campo de la periodontitis, el primer estudio GWAS fue publicado en 2010, marcando el inicio de una era más sistemática en la identificación de variantes asociadas a esta enfermedad (Schaefer, A. S. et al., 2010).

Los estudios de asociación, especialmente los GWAS, han transformado la genética de enfermedades comunes. Mientras que los estudios de genes candidatos permiten confirmar hipótesis basadas en mecanismos conocidos, los GWAS abren la posibilidad de descubrimiento de nuevas rutas fisiopatológicas. En periodontitis, esta combinación de enfoques ha sido clave para avanzar hacia una medicina personalizada que tenga en cuenta la susceptibilidad genética individual.

6. Estudios de mapeo fino (fine-mapping). ¿Cuál es la variante causal?

El mapeo fino es un análisis detallado de una región genómica previamente asociada a una enfermedad, con el objetivo de identificar la o las variantes causales

reales entre un conjunto de SNPs asociados (generalmente en desequilibrio de ligamiento). Su meta es pasar de un locus asociado a una variante precisa y funcionalmente relevante.

7. Estudios funcionales. ¿Se puede validar la función específica de la variante causal para la enfermedad en estudio?

Son experimentos diseñados para validar biológicamente el papel de una variante genética candidata. Mientras que el fine-mapping prioriza SNPs según modelos, los estudios funcionales responden a la pregunta: ¿Cómo altera esta variante la función celular o molecular para causar enfermedad? Los tipos de estudio funcionales pueden ser a nivel celular, modelo animal, etc.

¿PODEMOS GENÉTICAMENTE CLASIFICAR LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES?

Para valorar la contribución de una variante genética a una enfermedad, es fundamental comprender cómo los genes participan en la génesis de las enfermedades genéticas. La influencia de una variante alélica puede variar desde ser determinante para el desarrollo de la enfermedad hasta tener un efecto menor en su etiología. La forma y el grado en que los factores genéticos intervienen en una patología, tienen implicaciones relevantes tanto para la identificación de su base genética, como para la aplicación de este conocimiento en el diagnóstico y el tratamiento. Tradicionalmente, los genetistas han clasificado las enfermedades genéticas en dos grandes grupos: las enfermedades determinadas genéticamente (cromosómicas y monogénicas) y las enfermedades complejas. Esta distinción se fundamenta en el patrón de transmisión hereditaria, que refleja la manera en que los genes contribuyen a la aparición de cada tipo de enfermedad (Kinane, D. F. et al., 2005).

Enfermedades determinadas genéticamente

Dos tipos: cromosómicas y monogénicas.

Las enfermedades cromosómicas son aquellas causadas por alteraciones numéricas (trisomía del par 21 o síndrome de Down, síndrome de Klinefelter XXY) o estructurales (deleciones, duplicaciones, translocaciones, inversiones, etc.). No siguen un patrón de herencia mendeliana clásico, suelen surgir de novo (no heredadas) como, por ejemplo, resultado de errores en la meiosis.

Las enfermedades monogénicas o “Mendelianas” hacen referencia al hecho de que estas enfermedades se presentan con patrones simples de herencia familiar y que, en la mayoría de los casos, una alteración genética en un único locus génico constituye el principal determinante del fenotipo clínico de la enfermedad. Estas patologías siguen un modo de herencia mendeliano clásico (autosómica dominante, autosómico recesivo o ligado al cromosoma X o Y).

El fenotipo clínico suele manifestarse en un amplio rango de ambientes, y aunque factores ambientales u otros genes pueden modificar la presentación clínica, en la mayoría de los casos, la mutación origina un fenotipo notablemente constante.

La prevalencia poblacional de cada enfermedad mendeliana es baja (por lo general, mucho menor al 0,1 %), con excepción de algunas poblaciones específicas que han permanecido aisladas genéticamente del resto de la humanidad.

Cuando se identifica el gen responsable de una enfermedad mendeliana, es frecuente que pueda desarrollarse una prueba diagnóstica específica para detectar a los individuos portadores de la mutación causante de la enfermedad. Dependiendo del modo de transmisión, también es posible realizar estimaciones bastante específicas sobre la probabilidad de que el gen mutado sea transmitido a un hijo, y con frecuencia es posible predecir el curso clínico de la enfermedad (consejo genético).

En esta línea y de acuerdo con la clasificación establecida en el Taller Mundial sobre la Clasificación de las Enfermedades Periodontales y los informes de consenso correspondientes (Jepsen, S. et al., 2018; Albandar, J. M. et al., 2018), los defectos genéticos hereditarios asociados a formas sindrómicas de periodontitis se agrupan en cuatro categorías principales (Fig. 5):

1. Enfermedades asociadas a trastornos inmunológicos, especialmente neutropenias y disfunciones de los neutrófilos.
2. Enfermedades que afectan la mucosa oral y los tejidos gingivales.
3. Enfermedades que afectan los tejidos conectivos.
4. Enfermedades asociadas a trastornos metabólicos y endocrinos.

Pathology (ICD-10 code) ^c	Gene (protein)	Function affected
Diseases associated with immunological disorders		
Leukocyte adhesion deficiency (LAD) syndrome (D72.0)	<i>ITGB2</i> (integrin-beta2 subunit [CD18])	Leukocyte (neutrophil) adhesion and transmigration
Papillon Lefèvre Syndrome (PLS) (Q82.8) Haim-Munk syndrome (Q82.8)	<i>CTSC</i> (Cathepsin C) ^a	Proteolytic activity in cells of the immune system (especially neutrophils) and extra-cellular-matrix components
Chediak-Higashi syndrome (E70.3)	<i>LYST</i> (Lysosomal trafficking regulator)	Regulation of fission of intracellular vesicles such as lysosomes; involved in storage and secretory function of lysosomal granules in white blood cells, as well as in the production of proteins, such as pro-inflammatory cytokines
(severe) (cyclic) neutropenias (D70.4) (neutrophil counts of $<0.2 \times 10^9/L$) (Kostmann syndrome, D70.0) (Cohen syndrome, Q87.8)	<i>ELANE</i> (Neutrophil elastase)	Activities in myeloid (granulocyte) maturation at the promyelocyte stage in the bone marrow.
	<i>HAX1</i> (HCLS1 Associated Protein X-1) [HCLS1 = Hematopoietic Cell-Specific Lyn Substrate 1]	
	<i>CSF3R</i> (Colony Stimulating Factor 3 Receptor)	
	<i>VPS13B</i> (Vacuolar Protein Sorting 13 Homolog B)	Active in intracellular protein sorting and secretion (can also lead to neutropenia from early age)
Diseases affecting the oral mucosa and gingival tissues		
WHIM syndrome (D81.8)	<i>CXCR4</i> (C-X-C Motif Chemokine Receptor 4)	Regulation of cell migration, e.g., during wound healing, vascularization, mediates LPS-induced inflammatory response
Kindler syndrome (Q81.8)	<i>FERMT1</i> (FERM Domain Containing Kindlin 1) [FERM = Fermitin]	Required for adhesion of keratinocytes to fibronectin and laminin in the extracellular matrix (integrin activation), and for normal keratinocyte migration to wound sites
Plasminogen deficiency (D68.2)	<i>PLG</i> (Plasminogen) ^a	Fibrinolysis
Diseases affecting the connective tissues		
Ehlers-Danlos syndromes (Type IV, VIII) (Q79.6)	<i>C1R, C1S</i> (Complement C1 proteases)	Complement subcomponents generation for functions in the classical complement pathway related to connective tissue integrity
Diseases associated with metabolic and endocrine disorders		
Glycogen storage disease Type 1b ^b (E74.0)	<i>SLC37A4/AR</i> (Glucose-6-phosphatase exchanger/translocase)	Glucose-6-phosphatase transport for glycogen storage and neutrophil numbers and neutrophil and monocyte function ^b
Hypophosphatasia (E83.30)	<i>ALPL</i> (Tissue non-specific alkaline phosphatase)	Development of bones and teeth (metabolic and endocrine) and biomineralization
Hypophosphatemic rickets (E83.31)	<i>PHEX</i> (Phosphate-regulating endopeptidase homolog X-linked)	Bone and dentin mineralization and renal phosphate reabsorption

Fig. 5. Genes identificados en trastornos genéticos y síndromes que presentan enfermedad periodontal como parte de su fenotipo (Schaefer, A.S., et al., 2025).

Enfermedades complejas

Las enfermedades genéticamente complejas se diferencian de las enfermedades mendelianas simples en varios aspectos importantes. Las enfermedades complejas no siguen un patrón claro de distribución o transmisión familiar. A diferencia de los rasgos mendelianos simples, que están causados por una mutación en un único gen, estos rasgos complejos son el resultado de la interacción de alelos en múltiples

loci génicos distintos. Además, los factores ambientales suelen ser etiológicamente importantes y, con frecuencia, necesarios para el desarrollo de estas enfermedades complejas. A nivel poblacional, las enfermedades genéticas complejas son mucho más frecuentes que las mendelianas, y muchas de ellas presentan una prevalencia superior al 1 %. Mientras que las mutaciones mendelianas pueden anular la producción de un gen o alterar gravemente su producto proteico, los polimorfismos involucrados en enfermedades complejas son, por lo general, menos disruptivos y su función suele encontrarse dentro del rango fisiológico normal. Muchos de estos polimorfismos genéticos asociados a enfermedades se presentan con frecuencias alélicas superiores al 5 %, a menudo >10-20%, e incluso algunos han sido reportados en más del 50 % de las poblaciones estudiadas. Esta observación respalda la denominada hipótesis de la enfermedad común/variante común (Common Disease/Common Variant o CD/CV), que propone que el riesgo genético de las enfermedades comunes y complejas se debe en gran medida a polimorfismos frecuentes en los loci de susceptibilidad (Reich, D.E. & Lander, E. S., 2001). No obstante, ha surgido también la hipótesis de que al menos una parte de la susceptibilidad genética a enfermedades comunes se deba a variantes menos frecuentes (<1% a veces en un rango de 0,1-5%), pero con mayor penetrancia (hipótesis de la enfermedad común/variante rara. Common Disease/Rare Variant) (Pritchard, J. K. & Cox, N. J., 2002). El hecho de que estas variantes genéticas no sean por sí solas suficientes para causar enfermedad tiene importantes implicaciones clínicas. Algunos alelos asociados a enfermedad pueden estar presentes en una proporción significativa de la población general sana, lo que significa que la detección de un alelo asociado no permite establecer un diagnóstico clínico definitivo. A diferencia de las mutaciones causantes de enfermedades mendelianas, que a menudo tienen valor diagnóstico, la presencia de un polimorfismo en una enfermedad compleja debe interpretarse con cautela y en combinación con otros factores.

Para una correcta interpretación, es importante conocer:

- La frecuencia alélica en la población estudiada, y
- Cuantificar el tamaño del efecto que dicho alelo tiene sobre el proceso patológico.

Por ello, resulta esencial disponer de medidas de especificidad y sensibilidad para evaluar el valor predictivo de un alelo asociado a enfermedad.

Es por ello que los factores de riesgo genético asociados a las formas comunes de periodontitis son frecuentes en la población general, pero presentan efectos individuales de tamaño reducido. Así, esta forma más prevalente de periodontitis en adultos se considera poligénica, es decir, existen múltiples variantes génicas distribuidas en la población. Sin embargo, aunque el efecto individual de

estos factores genéticos de susceptibilidad común es limitado, su identificación proporciona una visión directa de los mecanismos moleculares que influyen en la enfermedad. Se caracterizan por:

No siguen un patrón de transmisión simple.

El causante de la enfermedad son las alteraciones genéticas (interacción de alelos en múltiples genes, 10-20) y otros factores ambientales.

Algunos de estos alelos pueden estar presentes en población no afecta.

La genética por sí sola no es suficiente.

El fenotipo es suave, de progresión lenta y de naturaleza crónica.

La prevalencia es $> 1\%$.

Enfermedades cardiovasculares, cáncer, hipertensión... periodontitis común.

A pesar de haber numerosos estudios genéticos de asociación basados en gen candidato (IL-1, IL-2, IL-4, TNF alfa, TLR-2, TLR-4, VDR, etc.) las variantes genéticas de riesgo asociadas a las formas más comunes de periodontitis han sido identificadas mediante estudios de asociación del genoma completo (GWAS). En los estudios GWAS sobre periodontitis, una de las principales dificultades ha sido la obtención de tamaños muestrales suficientemente grandes en estudios caso-control, lo cual ha sido un factor determinante en el lento progreso para la identificación de loci genéticos de riesgo, en comparación con otras enfermedades humanas complejas. Por este motivo, en la actualidad, existen muy pocos estudios GWAS con un diseño de calidad metodológica adecuada. En consecuencia, solo se han identificado unas pocas variantes genéticas cuya implicación en la enfermedad pueda considerarse estadística y/o experimentalmente robusta; esto es, genes descubiertos mediante estudios GWAS y de mapeo de loci cuantitativos (QTL, del inglés, Quantitative Trait Loci), y que han sido posteriormente confirmados a través de metodologías adicionales no sesgadas, tales como nuevos GWAS (replicaciones, metaanálisis), estudios epigenómicos (EWAS), y análisis integrados de exoma y transcriptoma (secuenciación de ARN). Resulta interesante que todas las variantes genéticas identificadas participan en un contexto biológico común, relacionado con el mantenimiento y la restauración de la estabilidad de los tejidos estructurales orales, especialmente en lo que respecta a la cicatrización gingival tras una fase de inflamación activa. Estos son (Schaefer, A. S. et al., 2025):

1.- Variaciones genéticas en el gen SIGLEC5 (rs12461706) (Lectina tipo inmunoglobulina 5 que se une a ácido siálico. Del inglés, Sialic acid-binding Ig-like lectin 5). Codifica para un receptor de membrana asociado a la superfamilia de las inmunoglobulinas. Principal variante asociada a periodontitis según GWAS. Afecta la regulación inmune neutrofílica y la cicatrización gingival a través de factores de transcripción.

2.- Variaciones genéticas en el gen PLG (gen que codifica el plasminógeno).

Variantes en zonas no codificantes alteran la fibrinólisis, generando acumulación de fibrina e inflamación sostenida. Modelos en ratones *Plg*^{-/-} replican la periodontitis humana.

3.- Vías moleculares comunes: interacción SIGLEC5 – PLG. Ambas vías convergen y podrían generar efectos sinérgicos en la fisiopatología a través de un ARN regulador largo no codificante (lncRNA regulador) afectando a genes claves en la fibrinólisis y la cicatrización genes (THBS1, SERPINE1 y F3), comprometiendo la barrera mucosa y favoreciendo la inflamación crónica.

4.- Variantes en el gen ROBO2 (Roundabout Guidance Receptor 2. Receptor transmembrana) y ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1. Transportador de membrana): evidencia funcional complementaria. Genes implicados en la reparación epitelial y la homeostasis inflamatoria. Su desregulación afecta la integridad del epitelio gingival y la respuesta inmunitaria.

5.- Consecuencias funcionales propuestas de variantes en el gen PF4 (Platelet Factor 4. También conocida como CXCL4) y en el gen CXCL5 (Quimiocina de la familia CXC). Identificados como genes de susceptibilidad en ratones y humanos. Codifican quimiocinas inflamatorias que contribuyen a la pérdida ósea alveolar y perpetuación de la inflamación.

Aunque es especular, la interpretación de la evidencia genética disponible sugiere que el daño recurrente en la barrera epitelial, causada de forma inevitable por la actividad bacteriana continua en la mucosa gingival y el surco gingival, podría ser reparada de forma menos eficiente en individuos portadores de determinadas variantes génicas. Como consecuencia, la inflamación se volvería más crónica, frecuente y con mayor severidad culminando en una destrucción progresiva de los tejidos periodontales y del hueso alveolar (Schaefer, A. S. et al., 2025).

Nuestro grupo de investigación OMEQUI (Odontología Médico-Quirúrgica) junto con el Centro Nacional de Genotipado - Universidade de Santiago de Compostela (CeGen-USC) liderado por el Prof. Ángel Carracedo y la Red de Clínicas SEPA, llevamos a cabo un proyecto de investigación (PERIOGEN) sobre la base genética de la periodontitis, siendo el primer GWAS en población española. En este proyecto se analizaron 441 casos de periodontitis estadio III/IV, grado C (antigua periodontitis agresiva) y 1.141 controles (de Coe, A. et al., 2021). Se identificaron 8 nuevos *loci* con evidencia de asociación, se validó el gen *SIGLEC5* asociado previamente con la periodontitis (Munz, M. et al., 2017; Shungin, D. et al., 2019) y se identificaron 38 vías enriquecidas, de las cuales las 5 primeras estaban implicadas en la respuesta inmunitaria e

inflamatoria, la homeostasis del calcio y el desarrollo óseo. A raíz de este trabajo, establecimos una colaboración estable con el grupo de Arne Schaefer (Charité Universitätsmedizin, Berlín) y se realizó, en conjunto, el mayor metaanálisis en población europea (1.306 casos de PIII/IV-C y 7.817 controles procedentes de tres cohortes -española, alemana y holandesa-). En este metaanálisis se identificó una nueva señal en el gen *FCER1G* ($p = 1.0 \times 10^{-9}$) y seis señales mostraron evidencia de asociación $p < 10^{-5}$, incluido el gen *HMCN2* y *SIGLEC5*, destacando la importancia de la estabilidad de la barrera tisular oral, la cicatrización de heridas y la regeneración tisular en la etiología de la periodontitis (De Almeida, S. D., et al., 2024).

En la actualidad, estamos trabajando en un proyecto público nacional financiado: “Estudio de la base genética de la periodontitis estadio III-IV en población española. Integración de factores genéticos y microbioma en un índice de riesgo” (Proyecto FIS. Convocatoria 2024 proyectos de I+D+I en salud. Convocado por el Instituto de Salud Carlos III) con el objetivo principal de identificar nuevos marcadores de susceptibilidad en pacientes con periodontitis avanzada (estadios III-IV), así como, la generación y aplicación de puntuaciones de riesgo poligénico, las cuales permitan mejorar la capacidad de predicción, la eficacia diagnóstica e identificación de individuos en riesgo de pérdida dentaria. Este estudio analizará, además del genoma (GWAS), el microbioma de pacientes con periodontitis en estadios III/IV con el fin de desarrollar e implementar un índice de riesgo global/multiómico para evaluar la susceptibilidad individual de pérdida dentaria por periodontitis. Este proyecto se llevará a cabo por nuestro grupo de investigación OMEQUI, el Centro Nacional de Genotipado - Universidad de Santiago de Compostela (CeGen-USC), laboratorio de microbiología de la Universidad Complutense de Madrid (facultad de Odontología) y las clínicas de la red de SEPA.

PERSPECTIVAS DE FUTURO

Se sugiere que, a medida que más grupos de investigación a nivel mundial colaboren y se amplíen los tamaños muestrales, podrían identificarse nuevas variantes génicas en vías distintas a las ya conocidas, con significación estadística suficiente. La creación de biobancos y la recopilación sistemática de datos clínicos son fundamentales para que la comunidad periodontal pueda esclarecer mejor la base causal total de la periodontitis. Esto abriría la puerta a mejoras en el tratamiento y la prevención, por ejemplo, mediante el uso de puntuaciones de riesgo poligénico (polygenic risk scores), como ya se hace en otras enfermedades crónicas de etiopatogenia poligénica (Lambert, S. A. et al., 2019; de Rojas, I., 2021).

Dada la nueva clasificación de la periodontitis en diferentes estadios y grados, será fundamental definir cuidadosamente el fenotipo clínico de la enfermedad

para poder evaluar con precisión las contribuciones genéticas, no solo asociadas a la presencia de enfermedad, sino también a sus distintos grados de riesgo. Clasificar genéticamente a los pacientes simplemente como “periodontitis grado C” en estudios de asociación genómica podría no ser suficiente para explicar la susceptibilidad genética individual. Por ejemplo, un individuo con periodontitis estadio III, grado C, de 50 años y con diabetes no controlada puede tener una susceptibilidad genética distinta a la de otro paciente con el mismo diagnóstico clínico, pero de 25 años y sistémicamente sano.

Por tanto, en los estudios genéticos futuros será esencial contar con una caracterización fenotípica bien definida, que incluya criterios estrictos de inclusión y exclusión diagnóstica, independientemente de la nomenclatura o clasificación utilizada.

Aunque está claro que existe una contribución genética en la enfermedad periodontal, aún estamos lejos de identificar variantes genéticas específicas de forma concluyente. Dada la complejidad de la patogenia de la periodontitis y las limitaciones de tamaño muestral en cada estudio de asociación genómica (GWAS), que dificultan alcanzar niveles estadísticos significativos, será fundamental llevar a cabo:

- Estudios multicéntricos en poblaciones diversas.
- Utilizar análisis complejos e integrativos de datos ómicos (genómica, epigenómica, transcriptómica, etc.).
- Considerar las interacciones con factores ambientales y del huésped (microbioma).
- Incluir criterios fenotípicos estrictamente definidos junto con análisis funcionales. Realizar estudios funcionales (como modelos animales con inactivación génica o knock-out,) que permiten pasar de la asociación estadística a la evidencia mecanística, validando si una variante realmente contribuye a una enfermedad como la periodontitis.

Todo esto es esencial para poder establecer con solidez el papel real de la genética en la periodontitis, pero sí podemos afirmar que la periodontitis es una enfermedad donde la genética es un factor clave.

He dicho.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Albandar JM. A 6-year study on the pattern of periodontal disease progression. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 467–471.

Albandar JM, Brown LJ, Brunelle JA, Løe H. Gingival state and dental calculus in early-onset periodontitis. *J Periodontol* 1996; 67: 953–959.

Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2002; 29: 177-206.

Albandar JM, Kingman A. Gingival recession, gingival bleeding, and dental calculus in adults 30 years of age and older in the United States, 1988–1994. *J Periodontol* 1999; 70: 30–43.

Albandar JM, Muranga MB, Rams TE. Early-onset periodontitis in Uganda. Prevalence in school attendees. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 823-31.

Albandar JM. Periodontal diseases in North America. *Periodontol 2000* 2002; 29: 31–69.

Albandar JM, Rise J, Gjermo P, Johansen JR. Radiographic quantification of alveolar bone level changes. A 2-year longitudinal study in man. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 195–200.

Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*. 2018; 45(Suppl 20): S171-S189.

Barbe-Tuana F, Funchal G, Schmitz CRR, Maurmann RM, Bauer ME. The interplay between immunosenescence and age-related diseases. *Semin Immunopathol*. 2020; 42: 545-557.

Boughman JA, Halloran SL, Roulston D, Schwartz S, Suzuki JB, Weitkamp LR, Wenk RE, Wooten R, Cohen MM. An autosomal-dominant form of juvenile periodontitis: its localization to chromosome 4 and linkage to dentinogenesis imperfecta and Gc. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1986; 6: 341–350.

Bravo-Pérez M, Casals-Peidro E.; Cortés-Martínicorena, FJ.; Llodra-Calvo, JC. (2006) Encuesta de Salud Oral en España 2005. *RCOE* 11:409-456.

Burt BA, Ismail AI, Morrison EC, Beltran ED. Risk factors for tooth loss over a 28-year period. *J Dent Res* 1990; 5: 1126–1130.

Carasol M, Llodra JC, Fernandez-Meseguer A, Bravo M, Garcia-Margallo MT, Calvo-Bonacho E, Sanz M and Herrera D. Periodontal conditions among employed adults in Spain. *J Clin Periodontol* 2016; 43:548-56.

Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018; 45 Suppl 20: S1-S8.

Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M, Griffin TJ, Holmstrup P, Johnson GK, Kapila Y, Lang NP, Meyle J, Murakami S, Plemons J, Romito GA, Shapira L, Tatakis DN, Teughels W, Trombelli L, Walter C, Wimmer G, Xenoudi P, Yoshie H. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: consensus report of workgroup 1 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and Peri-implant diseases and conditions. *J Periodontol*. 2018;89(Suppl 1): S74-S84.

Darveau RP. Periodontitis: A polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol*. 2010; 8: 481–490.

De Almeida SD, Richter GM, de Coo A, Jepsen S, Kapferer-Seebacher I, Dommisch H, Berger K, Laudes M, Lieb W, Loos BG, van der Velde N, van Schoor N, de Groot L; PerioGEN Cohort Group; Blanco J, Carracedo A, Cruz R, Schaefer AS. A genome-wide association study meta-analysis in a European sample of stage III/IV grade C periodontitis patients ≤ 35 years of age identifies new risk loci. *J Clin Periodontol*. 2024; 51: 431-440.

de Coo A, Cruz R, Quintela I, Herrera D, Sanz M, Diz P, Rodríguez Grandío S, Vallcorba N, Ramos I, Oteo A, Serrano C, Esmatges A, Enrile F, Mateos L, García R, Álvarez-Novoa P, Noguerol B, Zabalegui I, Blanco-Moreno J, Alonso Á, Lorenzo R, Carracedo A, Blanco J. Genome-wide association study of stage III/IV grade C periodontitis (former aggressive periodontitis) in a Spanish population. *J Clin Periodontol*. 2021; 48: 896-906.

Deng ZL, Szafranski SP, Jarek M, Bhuju S, Wagner-Döbler I. 2017. Dysbiosis in chronic periodontitis: Key microbial players and interactions with the human host. *Sci Rep*. 7: 3703.

de Rojas I, Moreno-Grau S, Tesi N, et al. Common variants in Alzheimer's disease and risk stratification by polygenic risk scores. *Nat Commun*. 2021;12(1):3417.

Ebersole JL, Graves CL, Gonzalez OA, Dawson D 3rd, Morford LA, Huja PE, Hartsfield JK Jr, Huja SS, Pandravadra S, Wallet SM. Aging, inflammation, immunity and periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2016; 72: 54-75.

Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018; 15: 505-522.

- Gjermeo P, Rösing CK, Susin C, Oppermann R. Periodontal diseases in South and Central America. *Periodontol 2000* 2002; 29: 70–78.
- Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: Keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol.* 2014; 35: 3–11.
- Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: The polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol.* 2012; 27: 409–419.
- Hart TC, Marazita ML, McCanna KM, Schenkein HA, Diehl SR. Reevaluation of the chromosome 4q candidate region for early onset periodontitis. *Hum Genet* 1993; 91: 416–422.
- Hindorff LA, Sethupathy P, Junkins HA, Ramos EM, Mehta JP, Collins FS, Manolio TA. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 23: 9362–9367.
- Hirschfeld L, Wasserman B. A long-term survey of tooth loss in 600 treated periodontal patients. *J Periodontol* 1978; 5: 225–237.
- Hobdell M, Petersen PE, Clarkson J, Johnson N. Global goals for oral health 2020. *Int Dent J* 2003; 53:285-288.
- Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, Demirel K, de Sanctis M, Ercoli C, Fan J, Geurs NC, Hughes FJ, Jin L, Kantarci A, Lalla E, Madianos PN, Matthews D, McGuire MK, Mills MP, Preshaw PM, Reynolds MA, Sculean A, Susin C, West NX, Yamazaki K. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: consensus report of workgroup 3 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and Peri-implant diseases and conditions. *J Periodontol.* 2018; 89(Suppl 1): S237-S248.
- Junge T, Topoll H, Eickholz P, Petsos H. Retrospective long-term analysis of tooth loss over 20 years in a specialist practice setting: Periodontally healthy/gingivitis and compromised patients. *J Clin Periodontol.* 2021; 48: 1356-1366.
- Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res.* 2014; 93:1045-53.
- Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabe E, Fleming T D, Reynolds A E, Vos T, Murray CJL, Marcenes W & Collaborators, G. B. D. O. H. Global, regional, and national prevalence, incidence, and disability-adjusted life years for oral conditions for 195 countries, 1990-2015: A systematic analysis for the global burden of diseases, injuries, and risk factors. *J Dent Res* 2017; 96:380-387.

Kinane DF, Hajishengallis G. Polymicrobial infections, biofilms, and beyond. *J Clin Periodontol*. 2009; 36: 404–405.

Kinane DF, Shiba H, Hart TC. The genetic basis of periodontitis. *Periodontol* 2000. 2005; 39: 91-117.

Lambert SA, Abraham G, Inouye M. Towards clinical utility of polygenic risk scores. *Hum Mol Genet*. 2019;28(R2): R133-R142.

Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2018; 16(12):745–759.

Löe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965; 36: 177–187.

Li Y, Xu L, Hasturk H, Kantarci A, DePalma SR, Van Dyke TE. Localized aggressive periodontitis is linked to human chromosome 1q25. *Hum Genet* 2004; 114: 291–297.

Loe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol* 1986; 5: 431–445.

Loos BG, John RP, Laine ML. Identification of genetic risk factors for periodontitis and possible mechanisms of action. *J Clin Periodontol* 2005; 6: 159–179.

Loos BG, Needleman I. Endpoints of active periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 2020; 47: 61-71.

Loos BG, Van Dyke TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2020; 26–39.

Marazita ML, Burmeister JA, Gunsolley JC, Koertge TE, Lake K, Schenkein HA. Evidence for autosomal dominant inheritance and race-specific heterogeneity in early-onset periodontitis. *J Periodontol* 1994; 65: 623–630.

Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol* 1999; 4: 7–17.

McFall WT Jr. Tooth loss in 100 treated patients with periodontal disease. A long-term study. *J Periodontol* 1982; 9: 539–549.

Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000. 2015; 69: 7–17.

Michalowicz BS, Aeppli DP, Kuba RK, Bereuter JE, Conry JP, Segal NL, Bouchard TJ Jr, Pihlstrom BL. A twin study of genetic variation in proportional radiographic alveolar bone height. *J Dent Res* 1991; 70: 1431–1435.

Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG, Klump DG, Hinrichs JE, Segal NL, Bouchard TJ Jr, Pihlstrom BL. Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol* 1991; 62: 293–299.

Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE, Califano JV, Burmeister JA, Schenkein HA. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71: 1699–1707.

Munz, M., Willenborg, C., Richter, G. M., et al. A genome-wide association study identifies nucleotide variants at SIGLEC5 and DEFA1A3 as risk loci for periodontitis. *Hum Mol Genet.* 2017; 26: 2577-2588

Page RC. Gingivitis. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 345–359.

Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000. 1997; 14: 9–11.

Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile W V., Graziani F, et al. 2018. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol.* 45 Suppl 2: S162–S170.

Pritchard JK, Cox NJ. The allelic architecture of human disease genes: common disease-common variant...or not? *Hum Mol Genet* 2002; 11: 2417–2423.

Reich DE, Lander ES. On the allelic spectrum of human disease. *Trends Genet* 2001; 17: 502–510.

Saxen L, Nevanlinna HR. Autosomal recessive inheritance of juvenile periodontitis: test of a hypothesis. *Clin Genet* 1984; 25: 332–335.

Schaefer AS, Nibali L, Zoheir N, Moutsopoulos NM, Loos BG. Genetic risk variants implicate impaired maintenance and repair of periodontal tissues as causal for periodontitis—A synthesis of recent findings. *Periodontol* 2000. 2025 Feb 14.

Schaefer AS, Richter GM, Nothnagel M, Manke T, Dommisch H, Jacobs G, Arlt A, Rosenstiel P, Noack B, Groessner-Schreiber B, Jepsen S, Loos BG, Scheriber S. A genome-wide association study identifies GLT6D1 as a susceptibility locus for periodontitis. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 553–562.

Shaddox LM, Morford LA, Nibali L. Periodontal health and disease: The contribution of genetics. *Periodontol* 2000 2021; 85:161-181.

Shungin, D., Haworth, S., Divaris, et al. Genome-wide analysis of dental caries and periodontitis combining clinical and self-reported data. *Nat Commun.* 2019; 10: 2773.

Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964; 22: 121–135.

Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM, Lindhe J. New concepts of destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 21–32.

Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. 2018. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol*. 45: S149–S161.

Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol*. 2017 May;44(5):456-462.

Trott JR, Cross HG. An analysis of the principle reasons for tooth extractions in 1813 patients in Manitoba. *Dent Pract Dent Rec* 1966: 1: 20–27.

van der Velden U, Abbas F, Armand S, Loos BG, Timmerman MF, Van der Weijden GA, Van Winkelhoff AJ, Winkel EG. Java project on periodontal diseases. The natural development of periodontitis: risk factors, risk predictors and risk determinants. *J Clin Periodontol* 2006: 8: 540–548.

**DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL
EXCMO. DOCTOR DON JUAN SUÁREZ
QUINTANILLA**

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Ciencias Odontológicas
del Reino de España.

Señoras y señores académicos numerarios.

Señoras y señores académicos correspondientes.

Señoras y señores.

En los hermosos jardines griegos de Academo, Platón, maestro de Aristóteles, despertó su alma mediante el suave estímulo de los sentidos y simbolizó el lugar propicio para fundar la Academia, una institución que en todos los actos solemnes como éste nos recuerda, con su famosa frase “Vivat Academia” del himno “Gaudeamus Igitur”, el efímero paso de los seres humanos y la permanencia de sus conocimientos.

La Academia de Ciencias Odontológicas, siguiendo el espíritu del origen griego de hace más de dos mil años, tiene entre uno de sus fines el de seleccionar y nombrar profesionales de prestigio en base a su trayectoria científica y profesional relevante por sus cargos, publicaciones o trabajos originales relativos a su carrera. Pero como institución ejemplarizante, debe también seleccionar personas que, además de sus logros académicos y profesionales, tengan ese concepto tan olvidado pero imprescindible como es el de “integridad personal”. Para lo primero, los candidatos deben ser rigurosamente seleccionados en base a sus “curriculum vitae”, pero para lo segundo, un académico numerario debe encargarse de la “laudatio”, no solo para desglosar los méritos más destacados enumerados sobre el frío papel, sino también para explicar a esta noble audiencia los valores de honestidad, justicia, honradez, respeto por los demás, lealtad y congruencia del futuro académico.

En este sentido, debo agradecer a la Academia este inmenso honor que hoy siento en la profundidad de mi alma de ser el encargado de la “laudatio” de mi queridísimo amigo Juan Blanco Carrión, desvelándoles el secreto de la gran alegría que experimenté el día que me llamó para tan singular propósito.

Tal como es preceptivo en este empeño, comenzaré hablando de los logros académicos y profesionales para luego desglosar la figura personal del futuro académico y terminar con la contestación a su trabajo científico que hoy nos ha presentado.

El profesor Juan Blanco Carrión ha obtenido con gran brillantez cinco títulos académicos entre las universidades de Santiago de Compostela y Complutense de Madrid, ya que es licenciado en Medicina y Cirugía, especialista en Estomatología, doctor en Medicina, máster en Medicina Estética, Regenerativa y Antienvejecimiento y máster en Periodoncia Avanzada. Su experiencia como docente la abalan más de veinticinco años de dedicación como profesor de

periodoncia de la Universidad de Santiago de Compostela, siendo el referente gallego y uno de los más prestigiosos docentes españoles de la universidad.

Numerosas instituciones académicas y profesionales han solicitado la capacidad de líder del profesor Juan Blanco, ya que ha sido presidente de la Sociedad Española de Periodoncia, presidente de la sección ibérica del International Team for Implantology, miembro del International Research Committee de ITI, miembro de la junta de la Oral Reconstruction Foundation, director de una Cátedra Institucional, el Máster en Periodoncia y coordinador del grupo de investigación consolidado Odontología Médico-Quirúrgica de la Universidad de Santiago de Compostela. Además, ha sido pilar fundamental de catorce proyectos de investigación competitivos en los que ha participado como coordinador o investigador de los que han sido publicados más de una centena de artículos científicos en revistas de alto impacto con destacados reconocimientos internacionales de calidad como un alto índice Hirsch de la Universidad de California, el premio Andre Schroeder a la mejor investigación preclínica otorgado por la fundación International “Team for Implantology” o el nombramiento de “Periodoncista Destacado” por la Federación Iberoamericana de Periodoncia.

A estos méritos más destacados del profesor debo añadir la obtención de varios sexenios de investigación por la ANECA, la dirección de numerosas tesis doctorales, revisor externo de más de diez revistas de impacto, además de la impartición de cientos de cursos, charlas, comunicaciones a congresos y otros méritos que hacen de la actividad de nuestro académico un referente entre todos los miembros de nuestra comunidad universitaria y un reconocido profesional en nuestra sociedad gallega.

El célebre dramaturgo William Shakespeare dejó para la historia literaria la cita: “El destino es el que baraja las cartas, pero nosotros somos los que jugamos”. Esta frase bien podría resumir el origen y la trayectoria vital del profesor Juan Blanco Carrión, al que yo conocí desde que los dos tenemos uso de razón. Sus padres, Carmen y Andrés, han sido una verdadera pareja de corazones que desde su inicio inculcaron a él y a sus hermanos María del Carmen, Andrés y Dolores los valores de una educación cristiana en creencias y valores morales. Sin duda, la capacidad de trabajo del Dr. Andrés Blanco del Río con la elegancia de trato de Dña. Carmen Carrión han forjado en Juan Blanco y sus hermanos una personalidad de talento y “saber estar” que dejan huella allá por donde pasan. Así, el profesor Juan Blanco ha sabido ser un gran hijo, gran marido, gran padre, gran hermano y gran amigo.

Juan y yo compartimos la inmensa suerte de nacer en Santiago de Compostela hace más de sesenta años, un universo artístico modelado en piedra. Los dos

salimos al mundo en el mismo sanatorio del profesor Novo, nos formamos en las aulas del colegio “La Salle”, siendo él un alumno brillante en lo académico y deportivo. Recuerdo con mucha nostalgia la combinación del gran espíritu competitivo y deportivo que siempre le hizo destacar entre sus compañeros con la esencia de buena persona y mejor compañero en el manejo de las tareas escolares cuando no dudaba en ayudar a los demás sin pereza y en cualquier momento.

En sus estudios universitarios, la baraja de la vida le trajo la fortuna de conocer a su mujer Isabel Ramos, Bebé para todos nosotros, una universitaria brillante que supo dirigir la vida de Juan. Una vida colmada de felicidad con la llegada al mundo de sus tres hijos, Juan (Juanito) ingeniero de Caminos, Teresa (Teresita) médico especialista en alergias y odontóloga y Beatriz (la Trichi) ingeniera industrial y graduada en Administración y Dirección de empresas. Pero, además, la reciente llegada de Miguelito el hijo de Teresa convirtió su familia en una auténtica escalera de color. He de destacar el esfuerzo que el matrimonio Blanco Ramos ha realizado en su formación, ya que guardo en mi recuerdo el esfuerzo económico y personal de los años que Juan y Bebé pasaron en Madrid formándose a pesar de tener la consulta muy prestigiosa de su padre, el doctor Andrés Blanco del Río en Santiago que les hubiera permitido ejercer la profesión nada más terminar su especialidad. Sin embargo, antepusieron la necesidad de una buena formación que les ha permitido fundar una marca propia muy conocida y prestigiada en toda Galicia como “Clínica Blanco Ramos”.

Sería desleal hablar del profesor Juan Blanco sin referirme a una condición que, aunque lúdica, forma parte de la esencia de la Familia Blanco Carrión. Sus padres, su hermano Andrés y sus hermanas María del Carmen y Dolores, de la misma forma que los españoles colonizaron las tierras del nuevo Mundo, ellos colonizaron la playa de Caveiro, punto final de muchísimos eventos universitarios donde invitan a numerosos profesionales a descansar después de jornadas maratónicas de frenética actividad universitaria en nuestra universidad. El matrimonio Blanco-Ramos ha acogido en su casa de Caveiro a grandes personalidades de la Odontología, pero también ha sido un lugar donde sus amistades se han sentido como en casa, con un plus si, además, son simpatizantes del Real Madrid. El espíritu acogedor y familiar de Juan y Bebé nos recuerda la característica particular que ha marcado el origen de las peregrinaciones y de la cultura europea en el Camino de Santiago, algo que marca la diferencia de las personas que tienen talento en el manejo de las relaciones humanas.

Tengo que reconocer mi limitación científica y profesional como simple odontólogo de atención primaria, aunque me complace en este solemne acto académico contestar al discurso que, como siempre nos tiene acostumbrado, ha defendido con tanta brillantez el profesor Juan Blanco Carrión y en cuyo título

lleva implícito una pregunta de gran calado científico y enorme preocupación social: ¿Es la periodontitis una enfermedad de transmisión genética?

Comienza el profesor Blanco con una evidencia incontestable como es, que más de la mitad de la población adulta y que más de dos tercios de los adolescentes presenta un signo determinante de la mala salud gingival como es el sangrado gingival, y que la periodontitis avanzada afecta en el mundo a 783 millones de personas. Unos datos que por sí solos demuestran la importancia científica y de salud pública de las enfermedades periodontales.

Tengo que reconocer que, una vez leído el discurso del profesor Juan Blanco, he tenido el atrevimiento de desdoblarse mi actividad universitaria en mis dos campos de conocimiento, el de profesor de Anatomía y Embriología humana y el de odontólogo de atención primaria.

Como odontólogo he de destacar la brillantez con la que explica la nueva clasificación de las periodontitis diferenciando periodontitis común, necrotizante y periodontitis como manifestación directa de enfermedad sistémica, porque eso abre una explicación más clara al diagnóstico que tenemos que realizar en nuestras consultas. Como anatómico y apasionado de la evolución, he de destacar la alteración de la homeostasis que se produce en las enfermedades periodontales a la que se refiere el profesor Blanco, pues la vida desde su origen unicelular, hace muchos millones de años ha sido llevada hasta nosotros por alteraciones entre las células y el medio que les rodea, y ese es precisamente el origen de la homeostasis cuya alteración sigue siendo el motor de las enfermedades del ser humano en la actualidad.

Más adelante, con una gran rigurosidad técnica en las fuentes bibliográficas, el profesor nos recuerda que “una gran proporción de los dientes perdidos se concentra en un número reducido de pacientes”. Una evidencia que observamos a diario en las consultas de Odontología del sistema público de salud y que ha incrementado mi interés por el discurso de la misma forma que alguien está leyendo una novela y desea ardientemente llegar al desenlace final. El discurso adquiriría más intriga cuando nos revela que en poblaciones primitivas que no tienen ningún tipo de atención dental, solo el 20% de las periodontitis llega a un estado de destrucción periodontal severa. Y aquí es donde mi afición por la antropología evolutiva se pregunta si puede ser que la susceptibilidad de la enfermedad periodontal tiene que ver con el efecto protector que obliga a cambiar el tipo de alimentación que favorezca el proceso de digestión para mejorar la supervivencia como especie.

En esta interesante búsqueda de la verdad que el profesor Juan Blanco nos proporciona con escrupulosa aplicación del método científico, nos enseña el complicado y misterioso mundo de la investigación genética. Después de una

explicación detalladísima de las técnicas genéticas con sus ventajas y limitaciones, el futuro académico nos muestra su capacidad de liderazgo al formar parte de un grupo de investigación a nivel internacional para resolver la profunda y enigmática pregunta con la que ha titulado su discurso, partiendo de una premisa que resuelve con claridad y que se puede destacar de forma contundente en una de las frases de su elocución: “Está claro que existe una contribución genética en la enfermedad periodontal”.

De la misma forma que Sherlock Holmes busca las pistas de un crimen, el relato científico que acaban de escuchar maneja la lupa de observación y el análisis de la base genética de la periodontitis. Ante la observación de que “la periodontitis se presenta con mayor frecuencia entre miembros de una misma familia y que puede sugerir una base genética”, el profesor Blanco nos recuerda que los factores ambientales compartidos como el hábito de la higiene oral, pueden actuar de factor de confusión que hace que esta hipótesis no sea concluyente. Los trabajos en gemelos, que tan preciados son en la investigación genética, el futuro académico nos recuerda una de las limitaciones más importante de este tipo de estudios como es el reducido tamaño muestral de estas investigaciones.

Bajo la afirmación de que “lo importante de la búsqueda de los misterios genéticos de la enfermedad periodontal que aún siguen escondidos es determinar el patrón hereditario dentro de las familias mediante el análisis de segregación”, ayuda a definir como se transmite la enfermedad, pero como muy bien afirma el insigne profesor, esta técnica no busca genes específicos y solo ayuda a definir su forma de transmisión.

Para buscar los genes responsables de la periodontitis, el riguroso discurso nos avanza “la idea de que genes próximos en un mismo cromosoma tienden a heredarse juntos”, un concepto que Thomas Hunt Morgan propuso en 1910 y que cobra actualidad demostrando una vez más que “a veces, la ciencia se esconde esperando un cerebro brillante que la encuentre”. En este sentido, el investigador nos explica de forma muy clara el complejo mundo del análisis de los estudios de asociación genética.

Alguien dijo que “si te rodeas de gente que son luz, lo verás todo más claro”. Esta frase bien podría aplicarse a la simbiosis que el académico nos relata en su discurso con la confluencia entre el Centro Nacional de Genotipado liderado por el profesor Ángel Carracedo, el grupo de investigación del profesor Juan Blanco y el grupo de Arne Schaefer del Instituto de Biología Molecular Clínica de la Universidad de Kiel en Alemania. A partir de aquí, el discurso nos lleva a un mundo nuevo en el que la experiencia clínica se suma a la pericia del laboratorio para aportarnos joyas científicas como la validación del gen SIGLEC5

asociado previamente con la periodontitis o la identificación de numerosas vías genéticas implicadas en la respuesta inmunitaria, inflamatoria y homeostática de la periodontitis.

De forma prudente, característica que ha siempre definido a los grandes, Juan Blanco nos abre un futuro de esperanza en el descubrimiento de la búsqueda del origen genético de la periodontitis con una afirmación contundente: “Aunque está claro que existe una contribución genética en la enfermedad periodontal, aún estamos lejos de identificar variantes genéticas específicas de forma concluyente”. Y es aquí donde podemos aplicar la histórica frase que Neil Armstrong cuando pisó la Luna el 20 de julio de 1969: “Un pequeño paso para el hombre, un gran salto para la humanidad”.

Les aseguro que lo que ha comenzado como un encargo de mi queridísimo amigo el profesor Juan Blanco Carrión, ha sido, como ustedes han podido comprobar, un placer para mis sentidos. Leer su magnífico discurso, con la sensación de que él me lo estaba contando como en esas numerosas ocasiones que hemos disfrutado de una amena conversación, disfrutar hoy de escucharlo en este solemne acto académico rodeado de su familia a la que tanto quiero, ha sido algo que ya formará parte de los mejores recuerdos de mi vida.

Enhorabuena a la Academia por haber elegido a un profesional de tanto prestigio y rigor científico como el profesor Juan Blanco Carrión. Enhorabuena también a su maestro, el profesor Bascones, hoy presidente de esta insigne institución. Soy testigo de que el nuevo académico aportará una savia nueva al árbol del jardín griego fundado por Platón porque los que lo conocemos a diario, sabemos que se trata de una persona que trabaja “sin horario ni calendario”.

Le deseo lo mejor en esta Academia y espero que siga inspirándonos a todos su “buen hacer” y su “elegancia”, porque la elegancia es la única belleza que nunca se marchita. Friedrich Nietzsche decía que “la alegría compartida hace al amigo” y Henry Adams afirmaba que “el maestro es el profesor que deja una huella para la eternidad”. Muchas gracias, amigo Juan Blanco, muchas gracias, maestro “Juan Blanco Carrión”.

He dicho.

