

## REVISAR

# Integración de la morfogénesis y la innervación dental mediante interacciones tisulares locales, redes de señalización y semaforina 3A

Keijo Luukko<sup>a</sup> y Pēaivi Kettunen<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Sección de Ortodoncia, Departamento de Odontología Clínica, Universidad de Bergen, Bergen, Noruega; <sup>b</sup>Grupo de Biología del Desarrollo Craneofacial, Departamento de Biomedicina, Universidad de Bergen, Bergen, Noruega

## ABSTRACTO

El diente, como muchos otros órganos, se desarrolla a partir de tejidos epiteliales y mesenquimales, y ha demostrado ser una herramienta valiosa con la que investigar la formación de órganos y la innervación periférica. La formación de los dientes está regulada por interacciones locales entre los tejidos epiteliales y mesenquimales, y está estrechamente integrada con la navegación y el patrón estereotípicos del nervio dentario. Los análisis recientes de la función y regulación de la semaforina 3A (SEMA3A) han arrojado luz sobre los mecanismos reguladores que coordinan la organogénesis y la innervación a nivel tisular y molecular. En el diente, la SEM3A actúa como un quimiorrepelente secretor regulado por el desarrollo, que controla la innervación del diente durante el desarrollo embrionario y posnatal. El germen del diente gobierna su propia innervación mediante una combinación de interacciones tisulares locales y la expresión de SEMA3A. La señalización de SEMA3A, a su vez, está controlada por una serie de efectores de señalización conservados, incluido el TGF-β. Los miembros de la superfamilia FGF y WNT funcionan en el desarrollo de embriones y órganos y son esenciales para la histomorfogénesis dentaria. Por lo tanto, la guía axonal impulsada por SEMA3A se integra en redes de señalización odontogénica clave, lo que establece a esta proteína como un vínculo molecular crítico entre dos procesos de desarrollo distintos (morfogénesis e innervación sensorial), ambos necesarios para obtener un diente funcional.

## HISTORIA DEL ARTICULO

Recibido el 16 de mayo de 2016

Revisado el 16 de julio de 2016

Aceptado el 20 de julio de 2016

## PALABRAS CLAVE

Navegación axonal; moléculas de señalización; tejido interacciones; diente desarrollo; diente innervación

## Introducción

El germen dental en desarrollo ha resultado ser un sistema modelo útil con el que descifrar los mecanismos reguladores que sustentan el desarrollo de los órganos y la biología de las células madre.<sup>1-4</sup> Además, el diente es un órgano diana bien definido para la innervación periférica.<sup>5-9</sup> Investigaciones anteriores han demostrado que dos procesos aparentemente distintos, la formación y la innervación de los órganos dentarios, se llevan a cabo de forma altamente coordinada. Esta integración se logra a través de interacciones tisulares locales y específicas de los órganos, que están mediadas por vías de señalización molecular distintas.

## La innervación de los dientes adultos y sus funciones

Los dientes son órganos únicos, altamente especializados, que en los mamíferos se desarrollan en el primer arco branquial y se encuentran exclusivamente en la cavidad bucal. Además del primer arco branquial, algunos dientes de los mamíferos se desarrollan a partir del proceso frontonasal. La función principal de los dientes en el hombre es la masticación, aunque también contribuyen de manera sustancial a la

Articulación y apariencia. Los dientes reciben innervación sensorial protectora del trigémino del ganglio trigémino.<sup>10</sup> con una abundante cantidad de terminaciones nerviosas sensoriales ubicadas en la pulpa de tejido blando de la corona. La corona en sí es la parte visible del diente dentro de la cavidad oral y es responsable de sus funciones masticatorias. La mayor concentración de una gran cantidad de nervios sensoriales intrincadamente dispuestos en la pulpa de la corona se distribuye en el área del borde pulpar-dentinario de la pulpa de la corona, hacia la superficie oclusal que contiene la región subodontoblástica, la capa de odontoblastos y los túbulos dentinarios. Estos nervios sensoriales median la sensación de dolor.<sup>10-12</sup> El espacio periodontal entre la raíz del diente y el hueso alveolar adyacente es la segunda área objetivo principal de los nervios sensoriales, que median el dolor, así como la presión y el tacto.<sup>10-12</sup> Los nervios que emanan del ganglio cervical superior simpático se encuentran asociados con los vasos sanguíneos dentales tanto en la pulpa dental como en el espacio periodontal, y están involucrados en funciones vasorreguladoras.<sup>10-13</sup>

Los nervios periféricos participan en funciones adicionales, no neuronales, en los dientes en desarrollo y en los dientes adultos.

**CONTACTO** Keijo Luukko  [Keijo.Luukko@iko.uib.no](mailto:Keijo.Luukko@iko.uib.no)  Sección de Ortodoncia, Departamento de Odontología Clínica, Universidad de Bergen, A  calle rstad 19, 5009 Bergen, Noruega; Pēaivi Kettunen  [Pēaivi.Kettunen@uib.no](mailto:Pēaivi.Kettunen@uib.no)  Grupo de Biología del Desarrollo Craneofacial, Departamento de Biomedicina, Universidad de Bergen, Lies vei 91, 5009 Bergen, Noruega.

Las versiones en color de una o más de las figuras del artículo se pueden encontrar en línea en [www.tandfonline.com/kcam](http://www.tandfonline.com/kcam).

© 2016 Taylor & Francis



Los nervios están involucrados en las respuestas inflamatorias del diente adulto, con una necrosis pulpar más extensa evidente en los dientes denervados lesionados que en los innervados.<sup>12-14</sup> También se ha demostrado que los nervios trigéminos son indispensables para la generación continua de dientes en los peces.<sup>15</sup> La innervación del periodonto es necesaria para inhibir la fusión patológica de las raíces de los dientes con el hueso alveolar circundante (anquilosis dentoalveolar) y la reabsorción radicular.<sup>16</sup>

Recientemente, se identificó el haz neurovascular como un nicho de células madre mesenquimales en el incisivo del ratón.<sup>17</sup>

De manera similar, las células gliales que envuelven las neuronas son una fuente de células madre mesenquimales que pueden contribuir a la reparación de la pulpa lesionada.<sup>18</sup>

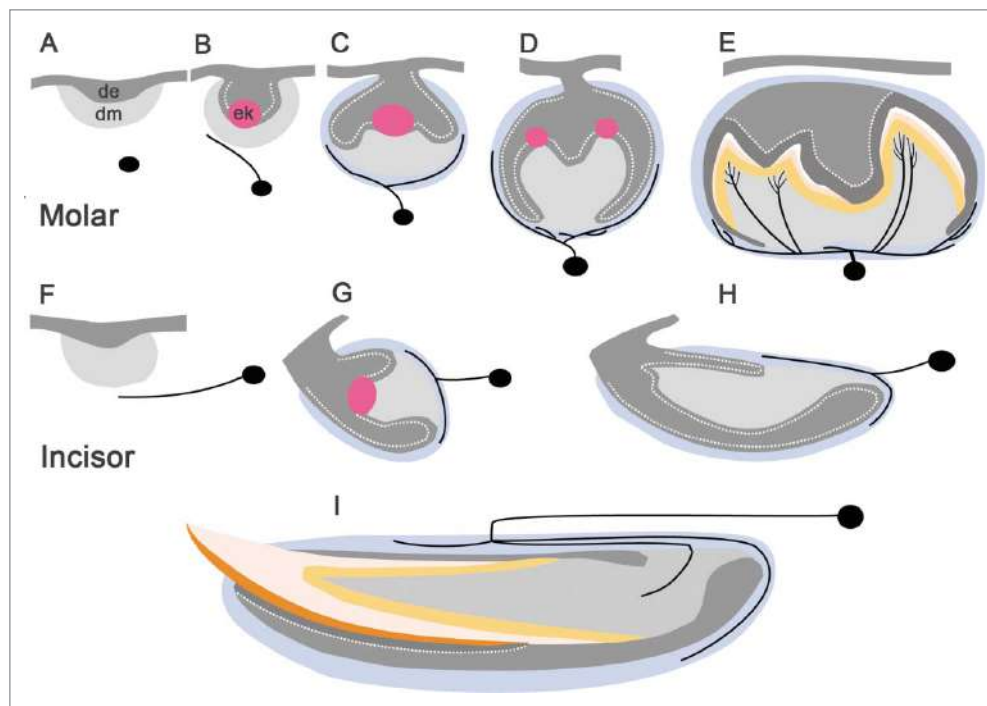
La histomorfogénesis y la innervación de los dientes están estrechamente integradas espacio-temporalmente.

Durante la embriogénesis, el desarrollo de los tejidos, órganos y el sistema nervioso tiene lugar simultáneamente. Dada la localización específica de las terminaciones nerviosas sensoriales en áreas clave del diente maduro y sus importantes funciones, es plausible suponer que el desarrollo de la innervación de sostén del diente, junto con el germen dentario en sí, no ocurre al azar, sino que está estrictamente coreografiado. De hecho, antes

Los estudios de biología del desarrollo en dientes de mamíferos establecieron que el desarrollo de la forma del diente y de las células dentales ocurre de manera estrictamente regulada.<sup>19</sup> Este proceso se caracteriza por una histomorfogénesis compleja del tejido epitelial y mesenquimal, que incluye una condensación del mesénquima, una proliferación celular coordinada, un plegamiento del epitelio dental y una determinación y diferenciación gradual de células específicas del diente que incluyen el esmalte y la dentina que producen ameloblastos y odontoblastos en la corona.<sup>2,3,20</sup>

La innervación dental está estrechamente vinculada al avance del desarrollo dentario y ocurre de manera estereotípica regulada por el desarrollo en diferentes especies.<sup>10</sup>

Investigaciones recientes utilizaron el germen del primer molar mandibular del ratón como sistema modelo para demostrar que los axones sensoriales dentales deben crecer en vías mesenquimales definidas con precisión para alcanzar adecuadamente las áreas mesenquimales objetivo de los dientes (Figura 1).<sup>5</sup> Histológicamente, se ha demostrado que los axones dentales pioneros emergen del nervio alveolar inferior mandibular profundo, donde crecen hacia el germen del primer molar en el día embrionario (E) 12,5.<sup>21-24</sup> Aproximadamente medio día después, los primeros axones dentales alcanzan la zona de destino del germen dental en etapa de yema. Durante las etapas morfogénicas específicas del diente, el capuchón y la campana, los nervios innervan el germen dental para rodearlo.



**Figura 1.** Comparación de la localización de los nervios durante la morfogénesis de la corona embrionaria y postnatal temprana del incisivo mandibular y el primer molar de dos raíces del ratón. La innervación dentaria se produce de manera estereotípica en ambos tipos de dientes y está vinculada al avance de la histomorfogénesis dentaria y la diferenciación de las células dentales. Véase el texto principal para una descripción de la figura. (A, F) etapa de iniciación; (B), etapa de brote; (C, G) etapa de casquete; (D, E, H, I) etapa de campana. Abreviaturas: cm, mesénquima dental condensado; de, epitelio dental; dp, pulpa dental; p, papila dental; ek, nudo del esmalte; pm, mesénquima dental presunto. Las fibras nerviosas se indican en negro. Este esquema se basa en datos de informes anteriores.<sup>32,23,13,25,26</sup>

el área objetivo del folículo dental mesenquimal, que en última instancia forma el periodonto (durante la formación de la raíz y la erupción dentaria) que une las raíces al hueso alveolar.<sup>10,13,23,25,26</sup> Cabe destacar que, aunque los nervios ya rodean el órgano dental en desarrollo durante las etapas embrionarias, los axones solo crecerán hacia la pulpa dental mesenquimal después del nacimiento. Por lo general, esto ocurre después de un retraso de aproximadamente 10 días (desde el primer encuentro de los axones con el diente objetivo), en el día 3 o 4 después del nacimiento. Este momento es inmediatamente después del inicio de la formación del esmalte de la corona del diente.<sup>13</sup> También es interesante observar que el crecimiento de los axones hacia la pulpa no ocurre de manera aleatoria, sino que los axones navegan por la pulpa del molar mandibular únicamente a través de áreas mesiales y distales definidas, alrededor de las cuales los odontoblastos forman las raíces del molar de 2 raíces.<sup>7,13</sup> Las raíces comienzan a formarse después de que se ha establecido el suelo de la pulpa y en esta etapa se produce el crecimiento de las fibras nerviosas simpáticas en la pulpa dental por primera vez.<sup>13</sup> El espacio periodontal recibe su innervación final después de la erupción dentaria y la terminación del crecimiento de la raíz durante el desarrollo posnatal posterior. La innervación de los dientes del ratón está regulada por el desarrollo en el embrión y en la cría recién nacida, y no se completa hasta las últimas etapas posnatales. Es importante destacar que el momento de la navegación axonal, el encuentro de los axones con el germen dental, así como la formación de patrones de los axones dentro del compartimento de tejido mesenquimal del germen dental, tienen lugar concomitantemente con la morfogénesis dental y la diferenciación celular. Por lo tanto, estos eventos están estrechamente integrados con los pasos clave del desarrollo de la odontogénesis.

#### El germen dental controla su propia innervación, utilizando señales locales.

Investigaciones neurobiológicas anteriores han aportado datos fundamentales sobre los mecanismos de innervación dentaria. Se ha demostrado que los gérmenes dentarios separados experimentalmente y los dientes adultos desnervados experimentan una reinervación.<sup>27-29</sup> En consonancia con ello, los explantos de mesénquima dental pueden influir en el crecimiento axonal de manera evolutiva.<sup>30</sup> La expresión de moléculas neuroreguladoras parece ser independiente de los nervios en cultivo, y la innervación del diente adulto se regenera después del trauma.<sup>12,31</sup> Además, los gérmenes dentales rudimentarios, que degeneran en el diastema del ratón, nunca llegan a estar innervados.<sup>32</sup> En resumen, estos datos proporcionan evidencia de que el diente en desarrollo regula el establecimiento de su propio suministro de nervios, de manera similar a su control de la morfogénesis,<sup>3</sup> y que el control genético de estos eventos está mediado por efectores expresados localmente.<sup>5</sup>

La regulación de la innervación dental parece implicar señalización derivada tanto de la secreción como de la membrana.

familias neuroreguladoras unidas; ambas son críticas para el desarrollo del sistema nervioso central y periférico.<sup>5,6</sup> Muchas moléculas neuroreguladoras presentan cambios espaciotemporales en su expresión celular en el germen dentario, y estos cambios se correlacionan con el crecimiento de los axones. Además de las familias de proteínas neurotróficas derivadas de la línea celular glial y neurotrofina (que cumplen funciones críticas en la innervación dentaria), otras familias neuroreguladoras también se expresan en el germen dentario en desarrollo y están implicadas en el desarrollo de la innervación del diente.<sup>5,6</sup> Entre ellos se incluyen los ligandos de efrina unidos a la membrana celular, sus receptores Eph, netrinas, lamininas y moléculas de adhesión celular (CAM). Es probable que los miembros de estas familias controlen diversos aspectos de la innervación dentaria, como la navegación axonal, el reconocimiento y la innervación del campo objetivo, así como la supervivencia y la maduración nerviosas.<sup>5,6</sup> Aunque aún no se han descubierto las funciones exactas de la mayoría de las moléculas neuroreguladoras en la innervación dental, hay evidencia de que el miembro prototípico de la familia de las neurotrofinas, el NGF (factor de crecimiento nervioso),<sup>33</sup> El NGF desempeña un papel clave en el desarrollo de la innervación. Por ejemplo, los patrones de expresión dinámica del ARNm del NGF durante el desarrollo embrionario y posnatal de los dientes incisivos y molares se correlacionan con fases fundamentales de la innervación dental. Estos datos sugieren que el NGF puede controlar la guía del axón dental y la innervación del campo objetivo.<sup>31,34,25</sup> Además de sus funciones en la supervivencia neuronal.<sup>35,36,35,37</sup>

#### La SEMA3A expresada localmente regula la innervación dental

Además de ser un regulador importante del desarrollo del sistema nervioso, la guía axonal y la fasciculación, la señalización SEMA3A está involucrada en el desarrollo y la fisiología de muchos tejidos no neuronales.

<sup>38,39,40,41,42,43</sup> ARNm de SEMA3A, que repele los nervios sensoriales y simpáticos,<sup>41</sup> Muestra patrones de expresión celular regulados por el desarrollo y distintos tanto en el tejido epitelial como en el mesenquimal.

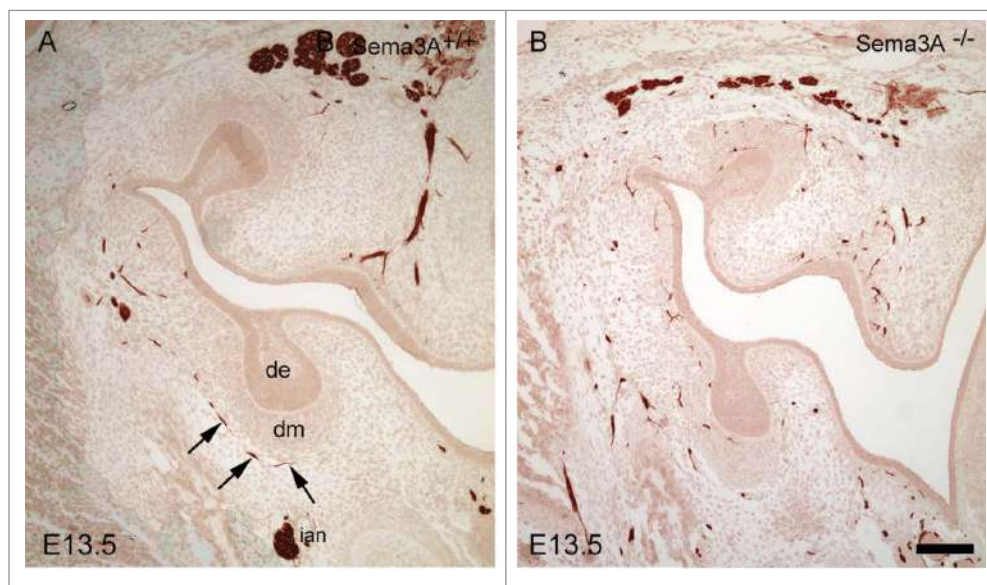
<sup>demandar</sup> durante <sup>ratón</sup> molar y <sup>incisivo</sup> desarrollo.<sup>23,26,44,45</sup> Sema3A se expresa específicamente en sitios que carecen de axones navegantes, lo que sugiere funciones en la innervación dentaria. Durante el inicio de la formación y la innervación dentaria, Sema3A se expresa en las áreas del mesénquima dental y mandibular, adyacente a la rama del nervio pionero (el "nervio molar" trigémino) que crece hacia el germen del diente temprano. Más tarde, durante las etapas de yema, casquete y campana, Sema3A se observa alrededor del germen dentario, flanqueando el área objetivo del folículo dentario mesenquimal, donde el número de nervios aumenta gradualmente tanto en los gérmenes de los molares como de los incisivos embrionarios y posnatales.<sup>7,23,26,45</sup> En

La pulpa dental, aunque *Sema3A* se encuentra en la parte media de la base del molar mandibular de 2 raíces, las transcripciones están específicamente ausentes de los sitios futuros de las raíces mesiales y distales donde las fibras nerviosas crecen hacia la pulpa dental. De manera similar, en el germin del diente incisivo de una sola raíz, *Sema3* faltan transcripciones en las áreas pulpar/raíz a través de las cuales los nervios navegan por la pulpa.<sup>7,23,26,45</sup>

**Análisis de *Sema3A***—Los ratones transgénicos deficientes confirmaron que *SEMA3A* es un regulador crítico de la innervación dental, que se explota en serie en etapas críticas embrionarias y postnatales de la innervación dental.<sup>23,25,26</sup> En ambos *Sema3A*—En los gérmenes dentarios incisivos y molares deficientes, los axones pioneros llegan al germin dental de forma prematura y muestran alteraciones evidentes en la configuración nerviosa y la fasciculación. Aunque las áreas diana mesenquimales dentales se inervan, las fibras nerviosas con frecuencia sobrepasan sus objetivos y entran en lugares ectópicos anormales dentro de las áreas de exclusión mesenquimales, lo que sugeriría una falla de los mecanismos de repulsión circundantes (Figura 2).<sup>23,25,26</sup> La pulpa dental de *Sema3A<sup>+/i</sup>* Las muelas también están innervadas prematuramente, con axones que exhiben patrones y fasciculaciones anormales, en particular dentro del plexo nervioso subodontoblastico agrandado y defectuoso.<sup>25</sup> Por el contrario, la innervación de la pulpa dental en *Sema3A<sup>+/i</sup>* Los incisivos parecen normales, lo que refleja el hallazgo de que *Sema3A* es en gran medida inexistente en la pulpa de los incisivos postnatales.<sup>26,45</sup> Sin embargo, en el periodonto incisivo se observa un número anormal y elevado de axones y su arborización, particularmente en el lado labial.<sup>26</sup>

El hallazgo de que se produjo cierto grado de corrección en el patrón del nervio dentario *Sema3A<sup>+/i</sup>* muelas<sup>25</sup> sugiere que otras moléculas neuroreguladoras pueden compensar la falta de señalización de *SEMA3A*. Por ejemplo, la expresión de NGF y GDNF (que ejercen influencias positivas en el crecimiento axonal y la innervación de los dientes diana), y sus receptores, no se modifican en el ganglio trigémino durante varias etapas de la innervación dentaria en *Sema3A*—dientes mutantes.<sup>23,25,26</sup> De manera similar, la expresión de ARNm de LANR, NCAM y NET3, todos implicados en la innervación dentaria, parece ser independiente de la señalización de *SEMA3A*. Esto respalda un modelo en el que el control de *SEMA3A* del crecimiento, la navegación, la formación de patrones y la fasciculación de los axones dentales es independiente de muchas moléculas neuroreguladoras expresadas en los dientes, y que la innervación dentaria implica una señalización redundante e independiente de proteínas neuroreguladoras de diferentes familias.<sup>5,6,8,9</sup>

En conjunto, estos resultados establecen que *SEMA3A* media las interacciones entre el nervio dental y el diente objetivo, y es una señal esencial necesaria para la sincronización y el patrón de la innervación dental embrionaria y postnatal, así como la fasciculación y el brote del nervio dental.<sup>23,25,26</sup> Además, estos resultados proporcionan evidencia significativa de un modelo en el que el germin dental controla por sí mismo su propia innervación mediante señales locales concertadas y aparentemente redundantes. Varios dominios de expresión de *Sema3A*, como las asas cervicales epiteliales, que contribuyen a la formación de las raíces, y los preodontoblastos, que luego se diferencian en



**Figura 2.** Localización inmunohistoquímica de fibras nerviosas en *Sema3A<sup>+/i</sup>* (A) y *Sema3A<sup>-/-</sup>* (B) gérmenes dentarios molares en etapa de brote en E13.5. Nervios en el *Sema3A<sup>+/i</sup>* Los molares y el mesénquima mandibular muestran una desfasciculación aparente, así como un patrón anormal y una innervación del diente diana (por ejemplo, expresión ectópica en el mesénquima dental condensado y junto al epitelio dental). Por el contrario, en el *Sema3A<sup>-/-</sup>* Diente, nervios dentarios germinales muestran innervación dirigida organizada y apropiada (flechas). Abreviaturas: cm, mesénquima dentario condensado; de, epitelio dentario. Barra de escala: 100 micrómetros.

Los odontoblastos productores de dentina implican funciones no neuronales que aún no han sido reveladas por los análisis genéticos.<sup>23,25,26</sup> Sin embargo, recientemente se ha demostrado que SEMA3A puede inducir propiedades similares a las del tallo mesenquimal en células del ligamento periodontal humano en condiciones de cultivo.<sup>46</sup> Por lo tanto, ahora se justifican más estudios sobre las posibles funciones no neuronales de la señalización SEMA3A en la formación de los dientes.

#### Regulación de la expresión de Sema3A dental y del suministro de nervios dentales mediante interacciones tisulares locales

Los estudios clásicos de biología del desarrollo han demostrado que la formación dentaria está regulada por interacciones secuenciales y recíprocas entre células epiteliales y mesenquimales. Esta cadena de interacción inductiva se define como inducción secundaria y regula todos los aspectos del desarrollo dentario.<sup>19,7</sup> Estudios moleculares y genéticos recientes, particularmente con ratones, han profundizado en las firmas moleculares que definen interacciones relevantes, junto con las vías de señalización y las redes que controlan la odontogénesis.<sup>3</sup>

Cambios espacio-temporales en la SEMA3AEl dominio de expresión en los gérmenes de los dientes incisivos y molares, especialmente en los compartimentos mesenquimales dentales tempranos, se correlacionó con la señalización inductiva entre el epitelio dental y el mesénquima.<sup>23,45</sup> Análisis de SEMA3A La regulación mediante cultivos organotípicos y separación de tejidos, y los experimentos de recombinación, demostraron que en lugar de estar controladas por, o depender de, los nervios periféricos, las células mesenquimales SEMA3A En cambio, la expresión estaba regulada por el epitelio dental durante el desarrollo temprano de los dientes.<sup>23</sup>

Así, estos resultados demostraron, por primera vez, que las interacciones tisulares locales regulan la expresión de SEMA3A mesenquimal y, por lo tanto, el desarrollo de la innervación sensorial en el germen dentario. En consecuencia, la señalización inductiva local dentro del germen dentario en desarrollo proporciona una explicación de cómo el diente es capaz de controlar y orquestar su propia histomorfogénesis e innervación.<sup>23</sup>

Curiosamente, se ha demostrado que el epitelio dental temprano posee la información odontogénica necesaria para determinar el número necesario de dientes, su tamaño y forma.<sup>21,47,48</sup>

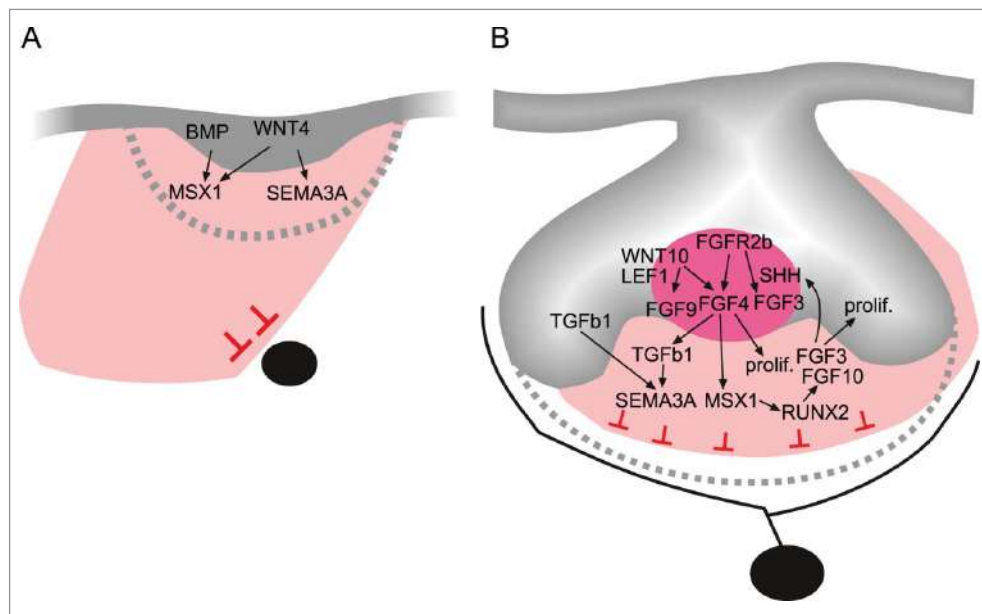
Datos relativos a la regulación de SEMA3A sugiere que el germen del diente propiamente dicho posee las instrucciones necesarias para guiar la innervación y el establecimiento de un suministro de nervios sensoriales específicos del diente, hasta su finalización tarde después del nacimiento.<sup>23,25,26</sup>

#### SEMA3A como enlace que integra organogénesis e innervación

La formación de los dientes depende y está controlada por la actividad de un número limitado de proteínas de señalización secretadas conservadas (y sus vías descendentes), incluido el TGF- $\beta$  superfamilia, FGF, Hedgehog y WNT,<sup>49,3</sup> todo

que se explotan comúnmente en los procesos de desarrollo durante la embriogénesis.<sup>50</sup> Se ha demostrado que ciertos miembros de la familia median en las interacciones tisulares recíprocas y controlan la expresión de diversas señales y factores de transcripción esenciales para la formación de los dientes. Estos efectores están integrados colectivamente en una red compleja cuyo ajuste fino se sugiere que subyace a la creación de dientes con diversas morfologías y transiciones evolutivas.<sup>20,3</sup>

Estudios de SEMA3A La regulación durante el desarrollo temprano de los dientes reveló su integración en vías odontogénicas clave. WNT y TGF- $\beta$  Se encontraron señales que regulaban SEMA3A expresión en el mesénquima dental durante las primeras etapas de la navegación axonal dental pionera.<sup>5</sup> Muchos componentes de señalización de WNT están presentes en los tejidos dentales en desarrollo, y la señalización de WNT actúa en múltiples etapas, incluida la iniciación, la morfogénesis y los episodios de formación de tejido duro.<sup>51-54</sup> Análisis de SEMA3A La regulación también reveló que WNT4 expresado en el epitelio dental temprano induce no sólo SEMA3A, pero también el MSX1 factor de transcripción. MSX1 es esencial para la formación de los dientes en el ratón y el hombre, actuando dentro del presunto mesénquima dental antes de la llegada de las primeras fibras nerviosas dentales.<sup>23</sup> Además, el TGF- $\beta$ 1 estimula SEMA3A expresión en el mesénquima dental en el momento del encuentro inicial del nervio con el campo dental del diente. La expresión de TGF- $\beta$ 1 surge al inicio de la morfogénesis del diente,<sup>55</sup> y durante la dentinogénesis,<sup>57</sup> y regula Ngf y Nt3 Expresión de ARNm en células del proceso maxilar en cultivo.<sup>56</sup> La señalización de GF regula el desarrollo embrionario y la organogénesis.<sup>58</sup> En el diente en desarrollo, el FGFR2b epitelial media la señalización de los FGF mesenquimales necesarios para la formación del diente.<sup>24,59</sup> El FGFR2b es esencial para la morfogénesis de los dientes desde una etapa temprana, como lo demuestra un desarrollo detenido en la etapa de brote cuando este receptor del factor de crecimiento se inactiva.<sup>24</sup> En FGFR2b<sup>-/-</sup> muelas, SEMA3A muestra dominios de expresión defectuosos y se regula negativamente desde la etapa de yema y sombrero en Fgfr2b<sup>-/-</sup> mesénquimas dentales.<sup>24</sup> En particular, los axones dentales muestran un patrón defectuoso, como lo demuestra el hallazgo de que el nervio molar trigémico no logró establecer su rama lingual en la etapa de yema.<sup>59</sup> Además, se encontró que el centro de señalización del nudo del esmalte expresó Fgf4,<sup>60-62</sup> que fue capaz de regular indirectamente SEMA3A mediante el control Artículo anterior.<sup>24</sup> Estos resultados indican que la señalización de FGF es esencial para la morfogénesis de los dientes y, al regular SEMA3A, También controla la innervación dentaria. En conjunto, estos datos muestran que SEMA3A está regulada por el TGF- $\beta$  y se integra en él. b. Vías de señalización de FGF y WNT, así como redes de señalización odontogénica más extensas que controlan la formación de los dientes (Figura 3).<sup>24,63-65</sup>



**Figura 3.** Un modelo que muestra vías y redes de señalización seleccionadas involucradas en la coordinación de la morfogénesis y la innervación dentaria durante la iniciación (A) y la etapa temprana de la cubierta morfogenética (B). La formación dentaria depende fundamentalmente de las interacciones epiteliales-mesenquimales, que también regulan la Sema3A mesenquimal y la posterior sincronización y pauta de la innervación dentaria. Miembros del FGF conservado (FGF4), Wnt (WNT4) y TGF- $\beta$  la superfamilia TGF $\beta$ 1 regula la expresión de SEMA3A. Estas vías de señalización forman parte de una red de señalización odontogénica más amplia que involucra genes que son absolutamente necesarios para la formación de los dientes en el hombre y el ratón, como el factor de transcripción MSX1.<sup>23,24,66-68,69,70,71</sup>

## Resumen

El diente en desarrollo, como muchos órganos, surge de tejidos tanto epiteliales como mesenquimales y es un órgano modelo valioso con el cual investigar la regulación de la histomorfogénesis de órganos a nivel tisular, genético y molecular.<sup>64,65</sup> Los estudios sobre las funciones y la regulación de SEMA3A han revelado nuevos mecanismos reguladores del desarrollo relacionados con la innervación dental. El germen dental en desarrollo controla su propia innervación mediante interacciones locales entre el tejido epitelial y el mesenquimal, y la regulación de SEMA3A se logra a través de diferentes familias conservadas de efectores de señalización. Estos estudios han establecido que SEMA3A es un regulador clave de la innervación del diente. En particular, SEMA3A, como parte de una red molecular integrada, se emplea en etapas consecutivas de innervación embrionaria y posnatal para controlar el desarrollo del diente. Es importante destacar que se propone que SEMA3A sirva como un vínculo molecular entre el desarrollo del diente y su innervación específica. Ahora se justifican estudios más detallados sobre las funciones de la señalización de SEMA3A en la innervación dental y cómo estas señales se integran dentro de redes reguladoras más grandes.

## Divulgación de posibles conflictos de intereses

No se revelaron posibles conflictos de intereses.

## Expresiones de gratitud

Agradecemos a Kjellfrid Haukanes por su hábil asistencia técnica. Agradecemos al personal del centro de cría de animales por el cuidado cuidadoso de los ratones.

## Fondos

Este estudio fue apoyado por la Universidad de Bergen.

## Referencias

- [1] Leso H, Brook AH. Histogénesis epitelial durante el desarrollo dentario. *Arch Oral Biol* 2009; 54 (Suppl 1):S25-33; PMID:18656852; <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2008.05.019>
- [2] Cobourne MT, Sharpe PT. Inventando números: el control molecular de la fórmula dental de los mamíferos. *Semin Cell Dev Biol* 2010; 21:314-24; PMID:20080198; <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2010.01.007>
- [3] Thesleff I. Conocimiento actual del proceso de formación de los dientes: transferencia del laboratorio a la clínica. *Australian Dental J* 2014; 59 (Suppl 1):48-54; <http://dx.doi.org/10.1111/adj.12102>
- [4] Mitsiadis TA, Harada H. Dientes regenerados: el futuro del reemplazo dentario. Una actualización. *Regenerative Med* 2015; 10:5-8; <http://dx.doi.org/10.2217/rme.14.78>
- [5] Luukko K, Kvinnsland IH, Kettunen P. Interacciones tisulares en la regulación de la búsqueda de rutas axónicas durante la morfogénesis dental. *Dev Dyn* 2005; 234:482-8; PMID:16217735; <http://dx.doi.org/10.1002/dvdy.20586>

- [6] Fried K, Nosrat C, Lillesaar C, Hildebrand C. Señalización molecular y desarrollo del nervio pulpar. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11:318-32; PMID:11021633; <http://dx.doi.org/10.1177/10454411000110030301>
- [7] Luukko K, Moe K, Sijaona A, Furmanek T, Hals Kvinnsland I, Midtbo M, Kettunen P. Inducción secundaria y desarrollo de la innervación dental. *Ann Anat* 2008; 190:178-87; PMID:18413271; <http://dx.doi.org/10.1016/j.aanat.2007.10.003>
- [8] Fried K, Lillesaar C, Sime W, Kaukua N, Patarroyo M. Localización de fibras nerviosas del dolor: mecanismos de crecimiento neuronal en la pulpa dental. *Physiol Behav* 2007; 92:40-5; PMID:17585959; <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.05.032>
- [9] Luukko K, Kettunen P. Coordinación de la morfogénesis dental y el desarrollo neuronal a través de interacciones tisulares: lecciones de modelos de ratón. *Exp Cell Res* 2014; PMID:24631295
- [10] Hildebrand C, Fried K, Tuisku F, Johansson CS. Dientes y nervios dentales. *Prog Neurobiol* 1995; 45:165-222; PMID:7777672; [http://dx.doi.org/10.1016/0301-0082\(94\)00045-J](http://dx.doi.org/10.1016/0301-0082(94)00045-J)
- [11] Byers MR, Narhi MV. Modelos de lesiones dentales: herramientas experimentales para comprender las interacciones neuroinflamatorias y las funciones de los nociceptores polimodales. *Crit Rev Oral Biol Med* 1999; 10:4-39; PMID:10759425; <http://dx.doi.org/10.1177/10454411990100010101>
- [12] Byers MR, Suzuki H, Maeda T. Neuroplasticidad dental, interacciones neuropulpaes y regeneración nerviosa. *Microsc Res Tech* 2003; 60:503-15; PMID:12619126; <http://dx.doi.org/10.1002/jemt.10291>
- [13] Moe K, Kettunen P, Kvinnsland IH, Luukko K. Desarrollo de la innervación simpática pionera en la pulpa dental del primer molar mandibular del ratón. *Arch Oral Biol* 2008; 53:865-73; PMID:18436190; <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2008.03.004>
- [14] Haug SR, Heyeraas KJ. Modulación de la inflamación dental por el sistema nervioso simpático. *J Dent Res* 2006; 85:488-95; PMID:16723642; <http://dx.doi.org/10.1177/154405910608500602>
- [15] Tuisku F, Hildebrand C. Evidencia de una influencia neural en la generación de gérmenes dentales en una especie de polifidonte. *Dev Biol* 1994; 165:1-9; PMID:8088427; <http://dx.doi.org/10.1006/dbio.1994.1228>
- [16] Fujiyama K, Yamashiro T, Fukunaga T, Balam TA, Zheng L, Takano-Yamamoto T. Denervación que produce anquilosis dentoalveolar asociada con una disminución del epitelio de Malassez. *J Dent Res* 2004; 83:625-9; PMID:15271971; <http://dx.doi.org/10.1177/154405910408300808>
- [17] Zhao H, Feng J, Seidel K, Shi S, Klein O, Sharpe P, Chai Y. La secreción de Shh por un nicho del haz neurovascular favorece la homeostasis de las células madre mesenquimales en el incisivo del ratón adulto. *Cell Stem Cell* 2014; 14:160-73; PMID:24506883; <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2013.12.013>
- [18] Kaukua N, Shahidi MK, Konstantinidou C, Dyachuk V, Kauka M, Furlan A, An Z, Wang L, Hultman I, Ahrlund-Richter L, et al. Origen glial de células madre mesenquimales en un sistema de modelo dental. *Naturaleza* 2014; 513:551-4; PMID:25079316; <http://dx.doi.org/10.1038/nature13536>
- [19] Thesleff I, Nieminen P. Inducción dentaria. *Enciclopedia Life Sci* 2005; 1-9; <http://dx.doi.org/10.1038/npg.els.0004183>
- [20] Jernvall J, Thesleff I. Formación de la forma dentaria y renovación dentaria: evolución con las mismas señales. *Desarrollo* 2012; 139:3487-97; PMID:22949612; <http://dx.doi.org/10.1242/dev.085084>
- [21] Lumsden AG. Organización espacial del epitelio y el papel de las células de la cresta neural en la iniciación del germen dental de los mamíferos. *Development* 1988; 103 (Suppl):155-69; PMID:3250849
- [22] Obara N, Takeda M. Innervación de molares de ratón durante los primeros estados de desarrollo del germen dentario. *Higashi Nippon Shigaku Zasshi* 1989; 8:115-24; PMID:2486712
- [23] Kettunen P, Loes S, Furmanek T, Fjeld K, Kvinnsland IH, Behar O, Yagi T, Fujisawa H, Vainio S, Taniguchi M, et al. Coordinación de la navegación y la formación de patrones del axón trigémino con la formación de órganos dentarios: interacciones epiteliales-mesenquimales, y Wnt4 y Tgfbeta1 epiteliales regulan la expresión de semaforina 3a en el mesénquima dental. *Development* 2005; 132:323-34; PMID:15604101; <http://dx.doi.org/10.1242/dev.01541>
- [24] Kettunen P, Spencer-Dene B, Furmanek T, Kvinnsland IH, Dickson C, Thesleff I, Luukko K. Las interacciones epiteliales-mesenquimales mediadas por Fgfr2b coordinan la morfogénesis dental y la formación de patrones axónicos del trigémino dental. *Mech Dev* 2007; 124:868-83; PMID:17951031; <http://dx.doi.org/10.1016/j.mod.2007.09.003>
- [25] Moe K, Sijaona A, Shrestha A, Kettunen P, Taniguchi M, Luukko K. La semaforina 3A controla la sincronización y el patrón de la innervación de la pulpa dental. *Differentiation* 2012; 84:371-9; PMID:23142733; <http://dx.doi.org/10.1016/j.diff.2012.09.003>
- [26] Shrestha A, Moe K, Luukko K, Taniguchi M, Kettunen P. El quimiorrepelente Sema3A regula la sincronización y el patrón de los nervios dentales durante el desarrollo del germen del diente incisivo. *Cell Tissue Res* 2014; 357:15-29; PMID:24752460
- [27] Erdelyi G, Fried K, Hildebrand C. Crecimiento de nervios hasta los brotes dentales después de un autotrasplante homotópico o heterotópico. *Brain Res* 1987; 430:39-47; PMID:3594271; [http://dx.doi.org/10.1016/0165-3806\(87\)90174-X](http://dx.doi.org/10.1016/0165-3806(87)90174-X)
- [28] Fried K, Erdelyi G. Regeneración del nervio alveolar inferior y reinervación pulpar de los incisivos después de una neurotomía intramandibular en el gato. *Brain Res* 1982; 244:259-68; PMID:7116174; [http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)90084-1](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(82)90084-1)
- [29] Holland GR, Robinson PP. Reinervación pulpar en dientes caninos reimplantados del gato. *Arch Oral Biol* 1987; 32:593-7; PMID:3479101; [http://dx.doi.org/10.1016/0003-9969\(87\)90069-0](http://dx.doi.org/10.1016/0003-9969(87)90069-0)
- [30] Lillesaar C, Fried K. Las neuritas de los explantos del ganglio trigémino cultivados in vitro son repelidas o atraídas por los tejidos relacionados con los dientes según la etapa de desarrollo. *Neuroscience* 2004; 125:149-61; PMID:15051154; <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.01.008>
- [31] Luukko K, Arumae U, Karavanov A, Moshnyakov M, Sainio K, Sariola H, Saarma M, Thesleff I. La expresión de ARNm de neurotrofina en el diente en desarrollo sugiere múltiples funciones en la innervación y la organogénesis. *Dev Dyn* 1997; 210:117-29; PMID:9337133; <http://dx.doi.org/>



- 10.1002/(SICI)1097-0177(199710)210:2%3c117::AID-AJA5%3e3.0.CO;2-J
- [32] Loes S, Kettunen P, Kvinnsland H, Luukko K. Los primordios dentarios con diastema rudimentario del ratón carecen de fibras nerviosas periféricas. *Anat Embryol* 2002; 205:187-91; PMID:12107488; <http://dx.doi.org/10.1007/s00429-002-0247-8>
- [33] Thoenen H, Sendtner M. Neurotrofinas: desde expectativas entusiastas hasta experiencias que dan que pensar y enfoques terapéuticos racionales. *Nat Neurosci* 2002; 5 (Suppl):1046-50; PMID:12403983; <http://dx.doi.org/10.1038/nn938>
- [34] Nosrat CA, Fried K, Lindskog S, Olson L. Expresión celular de ARNm de neurotrofina durante el desarrollo dental. *Cell Tissue Res* 1997; 290:569-80; PMID:9369532; <http://dx.doi.org/10.1007/s004410050962>
- [35] Naftel JP, Qian XB, Bernanke JM. Efectos de la exposición postnatal al suero anti-factor de crecimiento nervioso en el desarrollo de los nervios apicales de la muela de la rata. *Brain Res Dev Brain Res* 1994; 80:54-62; PMID:7955360; [http://dx.doi.org/10.1016/0165-3806\(94\)90089-2](http://dx.doi.org/10.1016/0165-3806(94)90089-2)
- [36] Matsuo S, Ichikawa H, Henderson TA, Silos-Santiago I, Barbacid M, Arends JJ, Jacquin MF. Modulación de *trkA* en el desarrollo de neuronas somatosensoriales en tejidos orofaciales: las fibras de pulpa dental están ausentes en ratones deficientes en *trkA*. *Neuroscience* 2001; 105:747-60; PMID:11516838; [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522\(01\)00223-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522(01)00223-8)
- [37] QianXB, Naftel JP. Efectos de la exposición neonatal al factor de crecimiento antinervioso sobre la distribución del número y tamaño de las neuronas trigéminas que se proyectan a la pulpa dental molar en ratas. *Arch Oral Biol* 1996; 41:359-67; PMID:8771327; [http://dx.doi.org/10.1016/0003-9969\(95\)00128-X](http://dx.doi.org/10.1016/0003-9969(95)00128-X)
- [38] Kitsukawa T, Shimizu M, Sanbo M, Hirata T, Taniguchi M, Bekku Y, Yagi T, Fujisawa H. Las señales quimiorrepulsivas mediadas por neuropilina-semaforina III/D desempeñan un papel crucial en la proyección de nervios periféricos en ratones. *Neuron* 1997; 19:995-1005; PMID:9390514; [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80392-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80392-X)
- [39] Taniguchi M, Yuasa S, Fujisawa H, Naruse I, Saga S, Mishina M, Yagi T. La alteración del gen de la semaforina III/D provoca una anomalía grave en la proyección de los nervios periféricos. *Neuron* 1997; 19:519-30; PMID:9331345; [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80368-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80368-2)
- [40] Tran TS, Kolodkin AL, Bharadwaj R. Regulación de la morfología celular por semaforina. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007; 23:263-92; PMID:17539753; <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.cellbio.22.010605.093554>
- [41] Fujisawa H. Descubrimiento de los receptores de semaforina, neuropilina y plexina, y sus funciones en el desarrollo neuronal. *J Neurobiol* 2004; 59:24-33; PMID:15007824; <http://dx.doi.org/10.1002/neu.10337>
- [42] Yazdani U, Terman JR. Las semaforinas. *Genome Biol* 2006; 7:211; PMID:16584533; <http://dx.doi.org/10.1186/gb-2006-7-3-211>
- [43] Hayashi M, Nakashima T, Taniguchi M, Kodama T, Kumanogoh A, Takayanagi H. Osteoprotección por semaforina 3A. *Nature* 2012; 485:69-74; PMID:22522930; <http://dx.doi.org/10.1038/nature11000>
- [44] Loes S, Kettunen P, Kvinnsland IH, Taniguchi M, Fujisawa H, Luukko K. Expresión de semaforinas de clase 3 y receptores de neuropilina en el diente de ratón en desarrollo. *Mech Dev* 2001; 101:191-4; PMID:11231073; [http://dx.doi.org/10.1016/S0925-4773\(00\)00545-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0925-4773(00)00545-1)
- [45] Moe K, Shrestha A, Kvinnsland IH, Luukko K, Kettunen P. Expresión regulada por el desarrollo del quimiorrepelente Sema3A en el incisivo en desarrollo del ratón. *Acta Odontol Scand* 2012; 70:184-9; PMID:21793640; <http://dx.doi.org/10.3109/00016357.2011.600717>
- [46] Wada N, Maeda H, Hasegawa D, Gronthos S, Bartold PM, Menicanin D, Fujii S, Yoshida S, Tomokiyo A, Monnouchi S, et al. La semaforina 3A induce propiedades similares a las de las células madre mesenquimales en las células del ligamento periodontal humano. *Stem Cell Dev* 2014; 23:2225-36; PMID:24380401; <http://dx.doi.org/10.1089/scd.2013.0405>
- [47] Mina M, Kollar EJ. La inducción de la odontogénesis en el mesénquima no dental combinado con el epitelio del arco mandibular murino temprano. *Arch Oral Biol* 1987; 32:123-7; PMID:3478009; [http://dx.doi.org/10.1016/0003-9969\(87\)90055-0](http://dx.doi.org/10.1016/0003-9969(87)90055-0)
- [48] Brook AH, Jernvall J, Smith RN, Hughes TE, Townsend GC. La dentición: los resultados de la morfogénesis que conducen a variaciones en el número, tamaño y forma de los dientes. *Aust Den J* 2014; 59 (Suppl 1):131-42; PMID:24646162; <http://dx.doi.org/10.1111/adj.12160>
- [49] Cobourne MT, Sharpe PT. Enfermedades de los dientes: la base genética y molecular de las anomalías hereditarias que afectan la dentición. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2013; 2:183-212; PMID:24009033; <http://dx.doi.org/10.1002/wdev.66>
- [50] Weiss A, Attisano L. La vía de señalización de la superfamilia TGFbeta. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2013; 2:47-63; PMID:23799630; <http://dx.doi.org/10.1002/wdev.86>
- [51] Fjeld K, Kettunen P, Furmanek T, Kvinnsland IH, Luukko K. Expresión dinámica de *Dickkopf1* relacionado con la señalización *Wnt*;  $\beta$ 2,  $\beta$ 3 ARNm en el diente en desarrollo del ratón. *Dev Dyn* 2005; 233:161-6; PMID:15759274; <http://dx.doi.org/10.1002/dvdy.20285>
- [52] Liu F, Chu EY, Watt B, Zhang Y, Gallant NM, Andl T, Yang SH, Lu MM, Piccolo S, Schmidt-Ullrich R, et al. La señalización *Wnt*/beta-catenina dirige múltiples etapas de la morfogénesis dental. *Dev Biol* 2008; 313: 210-24; PMID:18022614; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ydbio.2007.10.016>
- [53] van Genderen C, Okamura RM, Farinas I, Quo RG, Parslow TG, Bruhn L, Grosschedl R. El desarrollo de varios órganos que requieren interacciones epiteliales-mesenquimales inductivas se ve afectado en ratones deficientes en *LEF-1*. *Genes Dev* 1994; 8:2691-703; PMID:7958926; <http://dx.doi.org/10.1101/gad.8.22.2691>
- [54] Andl T, Reddy ST, Gaddapara T, Millar SE. Las señales *WNT* son necesarias para el inicio del desarrollo del folículo piloso. *Dev Cell* 2002; 2:643-53; PMID:12015971; [http://dx.doi.org/10.1016/S1534-5807\(02\)00167-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1534-5807(02)00167-3)
- [55] Vaahtokari A, Vainio S, Thesleff I. Asociaciones entre la expresión del ARN del factor de crecimiento transformante beta 1 y las interacciones epiteliales-mesenquimales durante la morfogénesis dental. *Development* 1991; 113:985-94; PMID:1726565
- [56] Buchman VL, Sporn M, Davies AM. Función de las isoformas del factor de crecimiento transformante beta en la regulación de la expresión del factor de crecimiento nervioso y de los niveles de ARNm de la neurotrofina-3 en células cutáneas embrionarias en diferentes etapas de

- Desarrollo. Desarrollo 1994; 120:1621-9; PMID: 8050368
- [57] Martin A, Unda FJ, Begue-Kirn C, Ruch JV, Arechaga J. Efectos de aFGF, bFGF, TGFbeta1 e IGF-I en la diferenciación de odontoblastos in vitro. *Eur J Oral Sci* 1998; 106 (Supl 1):117-21; PMID:9541212; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0722.1998.tb02162.x>
- [58] Ornitz DM, Itoh N. La vía de señalización del factor de crecimiento de fibroblastos. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2015; 4:215-66; PMID:25772309; <http://dx.doi.org/10.1002/wdev.176>
- [59] Ohuchi H, Hori Y, Yamasaki M, Harada H, Sekine K, Kato S, Itoh N. FGF10 actúa como un ligando principal para el receptor 2 IIIb de FGF en el desarrollo multiorgánico del ratón. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 277:643-9; PMID:11062007; <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.2000.3721>
- [60] Jernvall J, Kettunen P, Karavanova I, Martin LB, Thesleff I. Evidencias del papel del nudo del esmalte como centro de control en la formación de las cúspides de los dientes de los mamíferos: las células que no se dividen expresan el gen *Fgf-4*, que estimula el crecimiento. *Int J Dev Biol* 1994; 38:463-9; PMID:7848830
- [61] Thesleff I, Jernvall J. El nudo del esmalte: un supuesto centro de señalización que regula el desarrollo dentario. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1997; 62:257-67; PMID:9598359; <http://dx.doi.org/10.1101/SQB.1997.062.01.032>
- [62] Luukko K, Loes S, Furmanek T, Fjeld K, Kvinnsland IH, Kettunen P. Identificación de un nuevo centro de señalización putativo, el nudo terciario del esmalte en el diente molar de ratón postnatal. *Mech Dev* 2003; 120:270-6; PMID: 12591596; [http://dx.doi.org/10.1016/S0925-4773\(02\)00458-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0925-4773(02)00458-6)
- [63] Salazar-Ciudad I, Jernvall J. Un modelo de red genética que explica el desarrollo y la evolución de los dientes de los mamíferos. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 8116-20; PMID:12048258; <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.132069499>
- [64] Jussila M, Thesleff I. Redes de señalización que regulan la organogénesis y regeneración dentaria y la especificación de linajes de células epiteliales y mesenquimales dentales. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4:a008425; PMID: 22415375
- [65] Balic A, Thesleff I. Capítulo siete: Interacciones tisulares que regulan el desarrollo y la renovación dentaria. En: Yang C, ed. *Temas actuales en biología del desarrollo*. Academic Press, 2015:157-86.
- [66] Vainio S, Karavanova I, Jowett A, Thesleff I. Identificación de BMP-4 como una señal que media la inducción secundaria entre los tejidos epiteliales y mesenquimales durante el desarrollo temprano de los dientes. *Cell* 1993; 75:45-58; PMID:8104708; [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(05\)80083-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(05)80083-2)
- [67] Kratochwil K, Galceran J, Tontsch S, Roth W, Grosschedl R. FGF4, un objetivo directo de la señalización de LEF1 y Wnt, puede rescatar el arresto de la organogénesis dental en *Lef1*(*+/+*) ratones. *Genes Dev* 2002; 16:3173-85; PMID:12502739; <http://dx.doi.org/10.1101/gad.1035602>
- [68] Klein OD, Minowada G, Peterkova R, Kangas A, Yu BD, Lesot H, Peterka M, Jernvall J, Martin GR. Los genes *Sprouty* controlan el desarrollo de los dientes diastemáticos a través del antagonismo bidireccional de la señalización FGF epitelial-mesenquimal. *Dev Cell* 2006; 11:181-90; PMID:16890158; <http://dx.doi.org/10.1016/j.devcel.2006.05.014>
- [69] Thesleff I, Sharpe P. Redes de señalización que regulan el desarrollo dental. *Mech Dev* 1997; 67:111-23; PMID: 9392510; [http://dx.doi.org/10.1016/S0925-4773\(97\)001-15-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0925-4773(97)001-15-9)
- [70] Bei M. Genética molecular del desarrollo dentario. *Cur Opin Genet Dev* 2009; 19:504-10; PMID:19875280; <http://dx.doi.org/10.1016/j.gde.2009.09.002>
- [71] Tummers M, Thesleff I. La importancia de la modulación de la vía de señalización en todos los aspectos del desarrollo dentario. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 2009; 312B:309-19; PMID: 19156667; <http://dx.doi.org/10.1002/jez.b.21280>