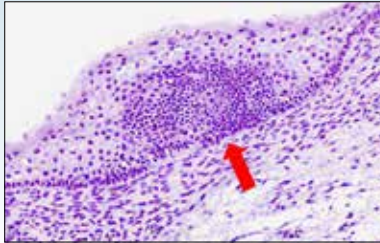


The odontogenesis of the third molar



K. Tosios¹

Odontogenesis, defined as the aggregate of biological processes resulting in tooth formation and eruption, is evolutionary conserved and similar for all teeth. However, odontogenesis of the third molar tooth has some unique features, as it is initiated and progresses after birth, is lengthy in comparison with the other teeth, and is greatly influenced by parallel developmental process, such as the growth of the jaws. Those unique features may be associated with pathological processes, such as abnormalities of the third molar, development of odontogenic tumors and cysts in its area, disturbances in tooth eruption etc. In this paper the unique features of third molar odontogenesis and their clinical implications are presented.

Key words: odontogenesis; third molar, embryology; growth and development

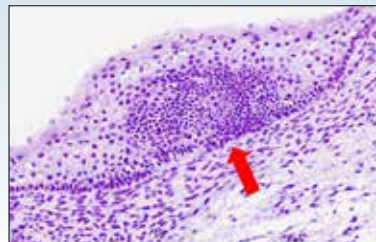
Odontostomatological Progress 2019, 73 (2): 226-233

1. DDS, MD, Dr.Dent

Department of Oral Pathology, School of Dentistry, National and Kapodistrian University of Athens, 2 Thivon Str., Goudi, 115 27 Athens

Η οδοντογένεση του τρίτου γομφίου

Κ. Τόσιος¹



Η οδοντογένεση, δηλαδή το σύνολο των βιολογικών διεργασιών που οδηγούν στον σχηματισμό και στην ανατολή των δοντιών, είναι εξελικτικά αναλλοίωτη και παρόμοια σε όλα τα δόντια. Ωστόσο, η οδοντογένεση του τρίτου γομφίου εμφανίζει ορισμένες ιδιαιτερότητες, καθώς ξεκινά και εξελίσσεται μετά την γέννηση, είναι μακροχρόνια συγκριτικά με τα άλλα δόντια και επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από παράλληλες αναπτυξιακές διαδικασίες, όπως η αύξηση των γνάθων. Οι ιδιαιτερότητες αυτές μπορεί να σχετίζονται με παθολογικές καταστάσεις, όπως ανωμαλίες του τρίτου γομφίου, ανάπτυξη οδοντογενών όγκων και κύστεων στην περιοχή του, διαταραχές στην ανατολή του δοντιού, κ.ά. Στην παρούσα εργασία παρουσιάζονται οι ιδιαιτερότητες της οδοντογένεσης του τρίτου γομφίου και οι πιθανές κλινικές τους επιπτώσεις.

Λέξεις ευρητηρίου: οδοντογένεση, τρίτος γομφίος, εμβρυολογία, αύξηση και ανάπτυξη

Odontostomatological Progress 2019, 73 (2): 226-233

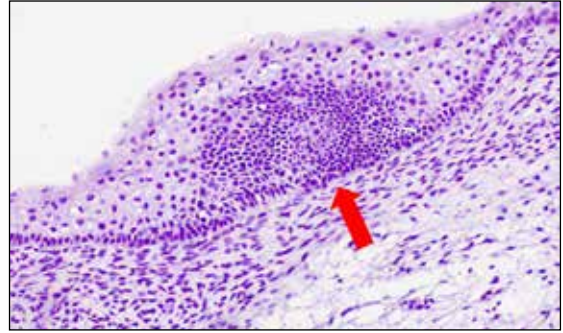
1. Αναπληρωτής Καθηγητής Περιοδοντολογίας ΕΚΠΑ

Κλινική Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών,
Θηβών 2, Γουδή, 115 27 Αθήνα

ΟΔΟΝΤΟΓΕΝΕΣΗ

Η οδοντογένεση είναι το σύνολο των βιολογικών διεργασιών που οδηγούν στον σχηματισμό του δοντιού και περιλαμβάνει την καταβολή (initiation), τη μορφογένεση (morphogenesis) και την ωρίμανση (maturation).¹ Αποτελεί τυπικό παράδειγμα οργανογένεσης και παραμένει στα βασικά της στάδια εξελικτικά αναλλοίωτη (evolutionary conserved), δηλαδή παρόμοια μεταξύ διαφορετικών ειδών. Βασίζεται σε διαδοχικές και αμοιβαίες αλληλεπιδράσεις των οδοντογενών ιστών και εξελίσσεται ανεξάρτητα από τη διάπλαση του υπόλοιπου οργανισμού.^{2,3}

Η καταβολή των δοντιών ξεκινά με τον σχηματισμό ταινιοειδούς πάχυνσης του έξω βλαστικού δέρματος, δηλαδή του εμβρυϊκού ιστού («εμβρυϊκό δέρμα») που επενδύει την αρχέγονη στοματική κοιλότητα.¹ Η πάχυνση αντιστοιχεί, περίπου, στα τόξα της άνω και κάτω γνάθου, ονομάζεται *πρωτογενής επιθηλιακή ταινία* (primary epithelial band) και διαιρείται στη συνέχεια στην *οδοντική ταινία* (dental lamina) [εικ. 1], από την οποία θα προκύψουν τα δόντια, και στην *προστομιακή ταινία* (sulcular band), από την οποία θα σχηματιστούν οι παρείες. Η πρωτογενής επιθηλιακή ταινία και η οδοντική ταινία περιγράφονται και ως «όργανο-σύστημα» (primordium, anlage) διότι έχουν αναπτυξιακό δυναμικό οργανογένεσης. Σε αντίθεση με άλλες θέσεις του αναπτυσσόμενου εμβρύου, το μεσέγχυμα της περιοχής της κεφαλής περιέχει και άφθονα κύτταρα που προέρχονται από το κρανιακό τμήμα της νευρικής ακρολοφίας, της εμβρυϊκής δομής που δίνει γένεση κυρίως στον νωτιαίο μυελό. Αυτό το «εμπλουτισμένο μεσέγχυμα» περιγράφεται ως εξωμεσέγχυμα (ectomesenchyme) και μαζί με το επιθήλιο αποτελούν τα κύρια στοιχεία του οργάνου που θα σχηματίσει το δόντι, δηλαδή του οδοντικού σπέρματος.³



Εικόνα 1. Μικροσκοπική εικόνα οδοντικού πλακώδους ή πλακοειδούς που αποτελεί τον πρόδρομο για την ανάπτυξη μίας οικογένειας δοντιών (βέλος). Διακρίνεται η πάχυνση του έξω βλαστικού δέρματος κάτω από το πλακώδες (χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης, αρχική μεγέθυνση x40).

Στην οδοντική ταινία σχηματίζονται εντοπισμένες παχύνσεις που ονομάζονται *οδοντικά πλακώδη* ή *πλακοειδή* (dental placodes) (εικ. 1), καθένα από τα οποία αποτελεί τον πρόδρομο για την ανάπτυξη μίας οικογένειας δοντιών και συνοδεύεται από πύκνωση των κυττάρων του υποκείμενου εξωμεσεγγύματος.¹ Ο σχηματισμός και η αύξηση των πλακωδών εξαρτάται από την ισορροπία διεγερτικών και κατασταλτικών βιολογικών μονοπατιών, η διαταραχή της οποίας μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές στον αριθμό (ολιγοδοντία, υπεραριθμία) ή στο μέγεθος (μικροδοντία, μακροδοντία) των δοντιών (εικ. 2). Από τα οδοντικά πλακώδη προκύπτουν οι *επιθηλιακές καταβολές* ή *επιθηλιακά εκβλαστήματα* ή *οδοντοβλαστήματα* (tooth buds) που αποτελούν «καταδύσεις» του επιθηλίου στο υποκείμενο εξωμεσέγγυμα (εικ. 3).

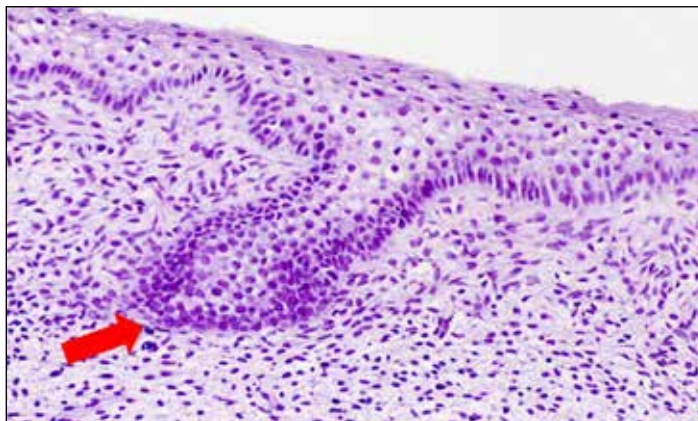
Το οδοντικό σπέρμα (εικ. 4) αποτελείται από επιθήλιο, που ονομάζεται *όργανο της αδαμαντίνης* ή *οδοντικό όργανο*, εξωμεσέγγυμα, που ονομάζεται *οδοντική θηλή*, και μία πύκνωση του εξωμεσεγγύματος που περιβάλλει τις δύο παραπάνω δομές και ονομάζεται *οδοντοθυλάκιο*.¹ Τα οδοντικά σπέρματα των νεογλών δοντιών σχηματίζονται απευθείας από την οδοντική ταινία, ενώ των μονίμων δοντιών



Εικόνα 2. Μακρόδοντες (βέλη) στην κάτω γνάθο σε ασθενή με πολλαπλό μακροδοντικό πολυφυματισμό (από: Γκούβερης Ι., Τόσιος Κ., Στυλογιάννη Ε., Κούτλας Ι., Σκλαβούνου Α. Πολλαπλός μακροδοντικός πολυφυματισμός. Αναφορά περίπτωσης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Παιδοδοντία 2011, 25(4): 178-183).

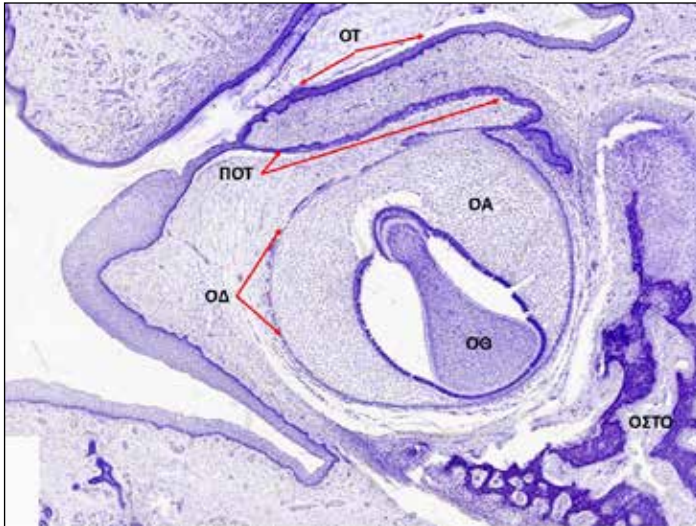
από μία επέκταση της οδοντικής ταινίας που ξεκινά από το κομμάτι της οδοντικής ταινίας που συνέχεται με το οδοντικό σπέρμα του νεογιλού δοντιού, την πλάγια οδοντική ταινία (lateral dental lamina) [εικ. 5]. Όπου υπάρχουν πρόδρομα νεογιλά δόντια αυτή η επέκταση γίνεται γλωσσικά των σπερμάτων των νεογιλών δοντιών και ονομάζεται *διάδοχη οδοντική ταινία* (successional dental lamina) [εικ. 5], ενώ για τους μόνιμους γομφίους η επέκταση ξεκινά από τα οδοντικά σπέρματα του δεύτερου νεογιλού γομφίου, επεκτείνεται άπω και ονομάζεται *πρόσθετη οδοντική ταινία* (accessional dental lamina).³ Στα ποντίκια φαίνεται πως η πρόσθετη οδοντική ταινία σχηματίζει μόνον το οδοντικό σπέρμα του 1Γ και πως οι 2Γ και 3Γ σχηματίζονται από εγκολεασμό (invagination) του οδοντικού σπέρματος του 1Γ, κάτι που ίσως συμβαίνει και στον άνθρωπο.⁴

Στο οδοντικό όργανο σχηματίζεται ο πρωτογενής αδαμαντινικός κόμβος (primary enamel knot), ένα σηματοδοτικό κέντρο που καθορίζει το μέγεθος και το σχήμα της μύλης των δοντιών και οδηγεί την οδοντογένεση στα επόμενα στάδια.^{1,3} Τα στάδια αυτά, με βάση τη μορφολογία του οδοντικού οργάνου, περιγράφονται ως στάδια του «κυπέλλου» (cup stage) και του «κώδωνα» (bell stage). Αυτά τα τρία στάδια συνιστούν τη φάση της μορφογένεσης ή μορφοδιαφοροποίησης (morphodifferentiation). Παράλληλα, προχωρά



Εικόνα 3. Μικροσκοπική εικόνα επιθηλιακής καταβολής ή εκβλαστήματος ή οδοντοβλαστήματος (βέλος). Διακρίνεται η «κατάδυση» του επιθηλίου στο υποκείμενο εξωμεσέγγυμα (χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης, αρχική μεγέθυνση x40).

νεση στα επόμενα στάδια.^{1,3} Τα στάδια αυτά, με βάση τη μορφολογία του οδοντικού οργάνου, περιγράφονται ως στάδια του «κυπέλλου» (cup stage) και του «κώδωνα» (bell stage). Αυτά τα τρία στάδια συνιστούν τη φάση της μορφογένεσης ή μορφοδιαφοροποίησης (morphodifferentiation). Παράλληλα, προχωρά

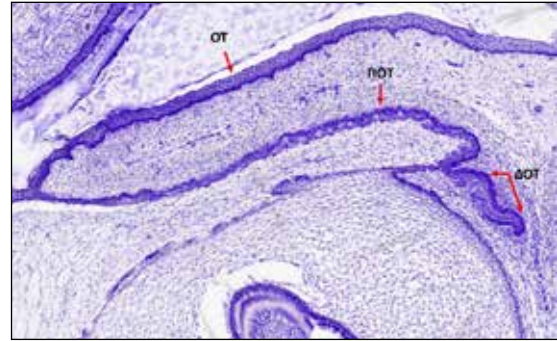


Εικόνα 4. Μικροσκοπική εικόνα οδοντικού σπέρματος στο στάδιο του «κώδωνα» μέσα στο σχηματιζόμενο οστόν της γνάθου (ΟΣΤΟ). Διακρίνονται η οδοντική ταινία (ΟΤ), η πλάγια οδοντική ταινία (ΠΟΤ), το όργανο της αδαμαντίνης ή οδοντικό όργανο (ΟΑ), η οδοντική θηλή (ΟΘ), το οδοντοθυλάκιο (ΟΔ) (χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης, αρχική μεγέθυνση x10).

και η ιστοδιαφοροποίηση: από το όργανο της αδαμαντίνης σχηματίζεται η αδαμαντίνη και από την οδοντική θηλή ο πολφός και η οδοντίνη. Στη συνέχεια από το οδοντοθυλάκιο, μέσω του σχηματισμού του ελύτρου του Hertwig από την αυχενική αγκύλη, σχηματίζονται η ρίζα ή οι ρίζες του δοντιού και οι περιοδοντικοί ιστοί.

Στην οδοντογένεση συμμετέχουν, κυρίως, οι σηματοδοτικές οδοί του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα (fibroblast growth factor, Fgf), του sonic hedgehog (Shh), του μεταλλάσσοντος αυξητικού παράγοντα-βήτα (transforming growth factor-beta, Tgf), που περιλαμβάνει τις μορφογενετικές πρωτεΐνες του οστού (bone morphogenetic proteins, BMPs) και τις ακτιβίνες (activins), και του σχετιζόμενου με wingless (wingless-related, Wnt).^{3,5} Οι κύριες σηματοδοτικές οδοί στις αλληλεπιδράσεις επιθηλίου-εξωμυσεγχύματος είναι του Wnt και των BMPs.

Η οδοντογένεση ολοκληρώνεται με την ανατολή του δοντιού, δηλαδή τη μετακίνησή



Εικόνα 5. Μικροσκοπική εικόνα της οδοντικής ταινίας (ΟΤ) που συνέχεται με το οδοντικό σπέρμα του νεογνού δοντιού μέσω της πλάγιας οδοντικής ταινίας (ΠΟΤ), και της διάδοχης οδοντικής ταινίας (ΔΟΤ), από όπου θα καταβληθούν τα διάδοχα μόνιμα δόντια (χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης, αρχική μεγέθυνση x20).

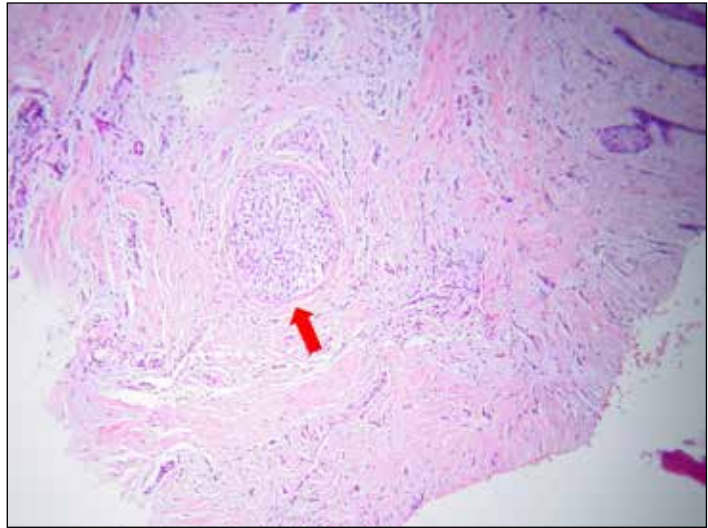
του από τη θέση που καταβάλλεται και διαπλάσσεται μέσα στο φατνιακό οστόν, μέχρι τη λειτουργική του θέση στη στοματική κοιλότητα.¹ Στην ανατολή των δοντιών συμμετέχουν συγχρονισμένα και αλληλεπιδρούν κύτταρα του οδοντικού οργάνου, του οδοντοθυλακίου και του φατνιακού οστού. Η κίνηση γίνεται ενώ το δόντι περιβάλλεται από οστόν, για αυτό έχει μεγάλη σημασία ο σωστός συνδυασμός πλάσης και απορρόφησης. Έτσι, η κίνηση είναι αρχικά αργή γιατί το δόντι διατιτραίνει σκληρούς, ενασβεστιωμένους ιστούς. Παράλληλα, από την αντίθετη πλευρά και γύρω από τη ρίζα πλάσσεται οστόν για να στηρίξει το δόντι. Όταν το φύμα ή τα φύματα του δοντιού περάσουν την κορυφή της ακρολοφίας, αρχίζει η διάτρηση του βλεννογόνου και η κίνηση επιταχύνεται, αφού οι ιστοί που παρεμβάλλονται είναι μαλακοί. Με την αποκατάσταση της σύγκλεισης η κίνηση σταματά, ολοκληρώνεται η διάπλαση των περιοδοντικών ιστών, με τον σχηματισμό του ενδοφατνιακού οστικού πετάλου (lamina dura) και την ωρίμανση των περιοδοντικών ινών, και μετατρέπεται το ακρορρίζιο σε τρήμα.

ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ ΤΗΣ ΟΔΟΝΤΟΓΕΝΕΣΗΣ ΤΟΥ ΤΡΙΤΟΥ ΓΟΜΦΙΟΥ

Ο τρίτος γομφίος είναι το «τελευταίο δόντι» του οδοντικού φραγμού χρονολογικά και τοπογραφικά, αφού καταβάλλεται και ανατέλλει τελευταίο, ενώ βρίσκεται στο απώτερο άκρο του φραγμού. Μετά την καταβολή του ο οργανισμός μπαίνει στην κατάσταση της οδοντοστέρησης (odontosteresis), όπου πλέον δεν ανατέλλουν νέα δόντια.³

Ο σχηματισμός των τρίτων γομφίων ξεκινά μεταξύ του 3^{ου} και 4^{ου} έτους της ζωής, η ενασβεσίωση μεταξύ 7^{ου} και 10^{ου} έτους, ενώ η μύλη ολοκληρώνεται, μεταξύ 12^{ου} και 16^{ου} έτους.¹ Η ανατολή των τρίτων γομφίων γίνεται στην ηλικιακή ομάδα 17-21 έτη,⁶ ενώ στον ελληνικό πληθυσμό η πρώτη ακτινογραφική ένδειξη παρουσίας του τρίτου γομφίου έχει αναφερθεί μετά την ηλικία των 7 ετών για τα κορίτσια και των 8 ετών για τα αγόρια.⁷ Η δυνατότητα μελέτης των σταδίων της οδοντογένεσης του τρίτου γομφίου στον άνθρωπο έχει επιτρέψει την αξιολόγησή τους ως δείκτη υπολογισμού της χρονολογικής και σκελετικής ηλικίας του ατόμου στην Οδοντοιατροδικαστική και στην Εγκληματολογία.^{8,9} Επιπλέον, αποτελεί το μόνο παράδειγμα διάπλασης οργάνου ή οργανογένεσης που ξεκινά και εξελίσσεται μετά τη γέννηση, παρέχοντας τη δυνατότητα μελέτης των αναπτυξιακών μονοπατιών της οργανογένεσης γενικά.

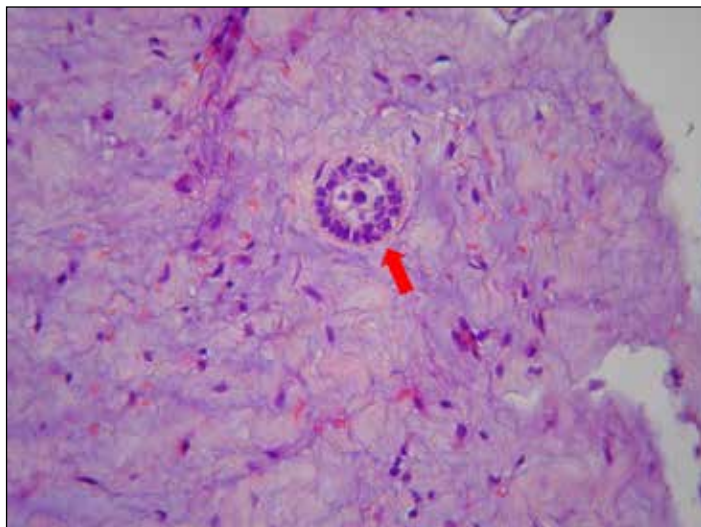
Ο τρίτος γομφίος έχει μία ασυνήθιστα μακρά περίοδο διάπλασης και μία ασυνήθιστα μεγάλη περίοδο ανατολής, συγκριτικά με άλλα δόντια. Ενδεικτικά, το αμέσως προηγούμενο δόντι, ο δεύτερος γομφίος, βρίσκεται ήδη στο στάδιο του κώδωνα λίγο μετά τη γέννηση. Συνεπώς, όταν από την πρόσθετη οδοντική ταινία καταβάλλεται το σπέρμα του τρίτου γομφίου, η οδοντική ταινία έχει πρακτικά «εξαφανιστεί» από όλες τις υπόλοιπες θέσεις των γνάθων και



Εικόνα 6. Μικροσκοπική εικόνα υπολείμματων της οδοντικής ταινίας ή αδένων Serres (βέλος) από ούλα (χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης, αρχική μεγέθυνση x20).

έχουν παραμείνει μόνο υπολείμματά της, οι αδένες του Serres στα ούλα (εικ. 6). Η συνέχιση της οδοντογένεσης σε τόσο μακρά περίοδο της μετεμβρυϊκής ζωής εκθέτει τους οδοντογενείς ιστούς του τρίτου γομφίου στη δράση διαφόρων παραγόντων, όπως γενετικών, π.χ. αναπτυξιακών που αφορούν στο μέγεθος της γνάθου, και περιβαλλοντικών, όπως τερατογόνων, φλεγμονής, νόσου.¹⁰ Οι παράγοντες αυτοί ενδέχεται να προκαλέσουν διαταραχές στον «μοριακό διάλογο» μεταξύ επιθηλίου και μεσεγχύματος κατά τον χρόνο διάπλασης των δοντιών¹¹ που μπορεί να σχετίζονται με γενετικές ανωμαλίες. Πράγματι, ο τρίτος γομφίος είναι το δόντι που παρουσιάζει την υψηλότερη συχνότητα πολυμορφίας, διαταραχής θέσης, έγκλεισης (25%) και αγενεσίας (10-25%),¹² διαταραχές που μπορεί να επηρεάσουν την κατάσταση όλου του οδοντικού φραγμού. Εκτός από τις διαταραχές της διάπλασης, διαταραχή του μοριακού διαλόγου μπορεί να σχετίζεται και με την εμφάνιση οδοντογενών όγκων και κύστεων.

Παράλληλα, ωστόσο, η παρουσία οδοντο-



Εικόνα 7. Μικροσκοπική εικόνα υπολειμματικού οδοντοθυλακίου τρίτου γομφίου. Διακρίνεται νησίδα οδοντογενούς επιθηλίου (βέλος) σε μυξωματώδη συνδετικό ιστό (χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης, αρχική μεγέθυνση x40).

γενών ιστών στο οδοντικό σπέρμα του τρίτου γομφίου, αλλά και στελεχιαίων οδοντογενών κυττάρων στα υπολειμματικά οδοντοθυλάκια των εγκλειστων δοντιών¹³ (εικ. 7) δίνει τη δυνατότητα απομόνωσης κυττάρων με οδοντογενές δυναμικό, χωρίς να προκύπτουν σοβαροί τεχνικοί ή ηθικοί περιορισμοί.¹⁴ Σημειώνεται πως σε αυτούς τους ιστούς υπάρχει οδοντογενές επιθήλιο, ενώ στα δόντια δεν έχουν βρεθεί στελεχιαία κύτταρα ικανά να δώσουν γένεση σε οδοντογενές επιθήλιο.³

Η ανάπτυξη του τρίτου γομφίου επηρεάζεται από την παρουσία των υπόλοιπων δοντιών, τα οποία τον «ανταγωνίζονται», π.χ. σε θρεπτικούς παράγοντες και χώρο.⁵ Τοπογραφικά ο τρίτος γομφίος καταβάλλεται στην ένωση σώματος και κλάδου της κάτω γνάθου, δηλαδή στη θέση στην οποία καταβάλλονται σε προη-

γούμενο χρόνο και οι δύο άλλοι γομφίοι.¹⁶ Η θέση αυτή πρακτικώς «μετακινείται» άπω μέσω της αύξησης της κάτω γνάθου, ώστε να δημιουργηθεί χώρος για τον τρίτο γομφίο.¹⁶ Συνεπώς, η καθυστέρηση καταβολής του τρίτου γομφίου ίσως ανταποκρίνεται στην ανάγκη να αυξηθεί η γνάθος πρώτα, ώστε να προκύψει χώρος για το οδοντικό σπέρμα.¹⁰ Η μείωση του μεγέθους των γνάθων που συνοδεύει την εξέλιξη του ανθρώπινου είδους προσδίδει, πιθανώς, πλεονέκτημα προσαρμογής (fitness advantage) στα άτομα με αγενεσία του γομφίου.¹² Αυτό το σενάριο, γνωστό ως *σενάριο της θετικής επιλογής* (positive selection), ερμηνεύει την αγενεσία του τρίτου γομφίου.¹² Είναι, επίσης, πιθανό η αγενεσία να προκύπτει από τη διακοπή της άπω επέκτασης της πρόσθετης οδοντικής ταινίας μέσω της επικράτησης στον πληθυσμό ορισμένων ανασταλτικών μεταλλάξεων, καθώς οι μεταβολές στις συνήθειες παραγωγής και κατεργασίας της τροφής κατέστησαν τον 3Γ άχρηστο.¹² Αυτό το σενάριο είναι γνωστό ως *σενάριο της γενετικής ολίσθησης* (genetic drift).¹²

Η αποτυχία επέκτασης της κάτω γνάθου, επιπροσθέτως, εμποδίζει τον απαραίτητο για την ανατολή του τρίτου γομφίου παραλληλισμό του με τον δεύτερο γομφίο, καθώς στην οστική κρύπτη οι τρίτοι γομφίοι της άνω γνάθου έχουν άπω απόκλιση και της κάτω γνάθου εγγύς απόκλιση.^{15,16} Επιπλέον, επειδή η ανατολή του τρίτου γομφίου γίνεται σε προχωρημένο στάδιο οστικής διάπλασης, απαιτούνται εντονότερα φαινόμενα αναδιαμόρφωσης του φατνιακού οστού προκειμένου να γίνει η ανατολή.¹⁰

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Nanci, A., Ten Cate's Oral Histology 8th Edition. 2013: Elsevier, Mosby.
2. Lan, Y., S. Jia, and R. Jiang, Molecular patterning of the mammalian dentition. *Semin Cell Dev Biol*, 2014. 25-26: p. 61-70.
3. Thesleff, I., Current understanding of the process of tooth formation: transfer from the laboratory to the clinic. *Aust Dent J*, 2014. 59 Suppl 1: p. 48-54.
4. Yamakami, Y., et al., LGR4 is required for sequential molar development. *Biochem Biophys Rep*, 2016. 8: p. 174-183.
5. Jheon, A.H., et al., From molecules to mastication: the development and evolution of teeth. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2013. 2(2): p. 165-182.
6. McCoy, J.M., Complications of retention: pathology associated with retained third molars. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2012. 20(2): p. 177-195.
7. Barka, G., et al., Radiographic evaluation of third molar genesis in Greek orthodontic patients. *Int J Gen Med*, 2013. 6: p. 747-755.
8. Rolseth, V., et al., Age assessment by Demirjian's development stages of the third molar: a systematic review. *Eur Radiol*, 2018.
9. Σπυρόπουλος, Ν.Δ., Μελέτη της διάπλασης του τρίτου κάτω γομφίου σε σχέση με τη χρονολογική ηλικία. 1989, Αθήνα.
10. Chlatakova, I., et al., Morphogenesis and bone integration of the mouse mandibular third molar. *Eur J Oral Sci*, 2011. 119(4): p. 265-274.
11. Kouskoura, T., et al., The genetic basis of craniofacial and dental abnormalities. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 2011. 121(7-8): p. 636-646.
12. Vukelic, A., et al., Extending Genome-Wide Association Study Results to Test Classic Anthropological Hypotheses: Human Third Molar Agenesis and the "Probable Mutation Effect". *Hum Biol*, 2017. 89(2): p. 157-169.
13. Shoi, K., et al., Characterization of pulp and follicle stem cells from impacted supernumerary maxillary incisors. *Pediatr Dent*, 2014. 36(3): p. 79-84.
14. Zou, D., et al., Wisdom teeth: mankind's future third vice-teeth? *Med Hypotheses*, 2010. 74(1): p. 52-55.
15. Brook, A.H., et al., The dentition: the outcomes of morphogenesis leading to variations of tooth number, size and shape. *Aust Dent J*, 2014. 59 Suppl 1: p. 131-142.
16. Mjor, I.A. and O. Fejerskov, Human Oral Embryology and Histology. 1986, Copenhagen.: Munksgaard.

