



# Fisiopatología de los odontoblastos: una revisión

## Odontoblast pathophysiology: a review

Víctor Hugo Simancas-Escorcía<sup>1</sup> 

**Tipología :** Artículo de revisión.

**Para citar este artículo:** Simancas-Escorcía VH. Fisiopatología de los odontoblastos: una revisión. Duazary. 2019 septiembre; 16(3): 87 - 103. Doi: <http://dx.doi.org/10.21676/2389783X.2971>

Recibido en febrero 20 de 2018

Aceptado en marzo 07 de 2019

Publicado en línea en septiembre 01 de 2019

### RESUMEN

Los odontoblastos son células posmitóticas de origen mesenquimal dispuestas en forma de palizada en la periferia de la pulpa dental y responsables de la formación de la dentina. Los odontoblastos derivan de la cresta neural, y su diferenciación es la consecuencia de las interacciones epitelio-mesénquima entre las células de la papila dental y el epitelio dental interno. Este trabajo tiene como objetivo revisar los aspectos fisiológicos y patológicos de los odontoblastos, comprendiendo su origen, mecanismos de diferenciación y propiedades funcionales. Se realizó una búsqueda electrónica de literatura desde el año 2000 hasta febrero de 2018 y se seleccionaron 2.889 artículos, de los cuales 52 fueron analizados y discutidos. Los resultados exponen el origen, las etapas y los factores relacionados con la diferenciación odontoblástica, junto con los aspectos principales de la organización estructural y las funciones que desempeñan los odontoblastos. Esta revisión demuestra mediante la evidencia científica actual cómo los estudios concernientes a los odontoblastos se focalizan en comprender los mecanismos en la formación de la dentina reparativa, la respuesta inmunitaria y su rol en los procesos de inflamación y dolor. Trabajos futuros deberán esclarecer las diferentes señales involucradas en los procesos fisiopatológicos celulares y moleculares llevados a cabo por los odontoblastos.

**Palabras clave:** odontoblastos; dentina; odontogénesis; fisiopatología.

---

1. Universidad Paris-Diderot. Paris, Francia. Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia. Correo: [victor.simancas@etu.univ-paris-diderot.fr](mailto:victor.simancas@etu.univ-paris-diderot.fr) - <http://orcid.org/0000-0003-0910-030X>

## ABSTRACT

The odontoblasts are post-mitotic cells of mesenchymal origin arranged in the form of a palisade in the periphery of the dental pulp and responsible for the formation of the dentin. The odontoblasts are derived from the neural crest and their differentiation is the consequence of epithelial-mesenchymal interactions between the cells of the dental papilla and the internal dental epithelium. This work aims to review the physiological and pathological aspects of odontoblasts, including their origin, mechanisms of differentiation and functional properties. An electronic literature search was conducted from 2000 to February 2018, selecting 2889 articles, of which 52 articles were analyzed and discussed. The results show the origin, stages and factors related to odontoblastic differentiation, together with the main aspects of the structural organization and functions performed by odontoblasts. This review demonstrates through current scientific evidence that the studies concerning odontoblasts focus on understanding the mechanisms in the formation of reparative dentin, the immune response and its role in the processes of inflammation and pain. Future work should clarify the different signals involved in the cellular and molecular pathophysiological processes carried out by the odontoblasts.

**Keywords:** odontoblasts; dentin; odontogenesis; physiopathology.

## INTRODUCCIÓN

La odontogénesis es un proceso dinámico que permite el desarrollo y la posterior erupción dental. Esto se lleva a cabo gracias a diferentes moléculas de señalización y factores de crecimiento que emanan de las interacciones epitelio-mesénquima entre el ectodermo del primer arco braquial y las células ectomesenquimatosas provenientes de la cresta neural (CN). Las células originarias de la CN participan en la formación del mesénquima dental, la pulpa dental, la matriz de la dentina, el cemento y el periodonto, mientras que el esmalte dental deriva del ectodermo<sup>1</sup>. El órgano dental se encuentra constituido por tres tejidos mineralizados: esmalte, cemento y dentina (Figura 1).

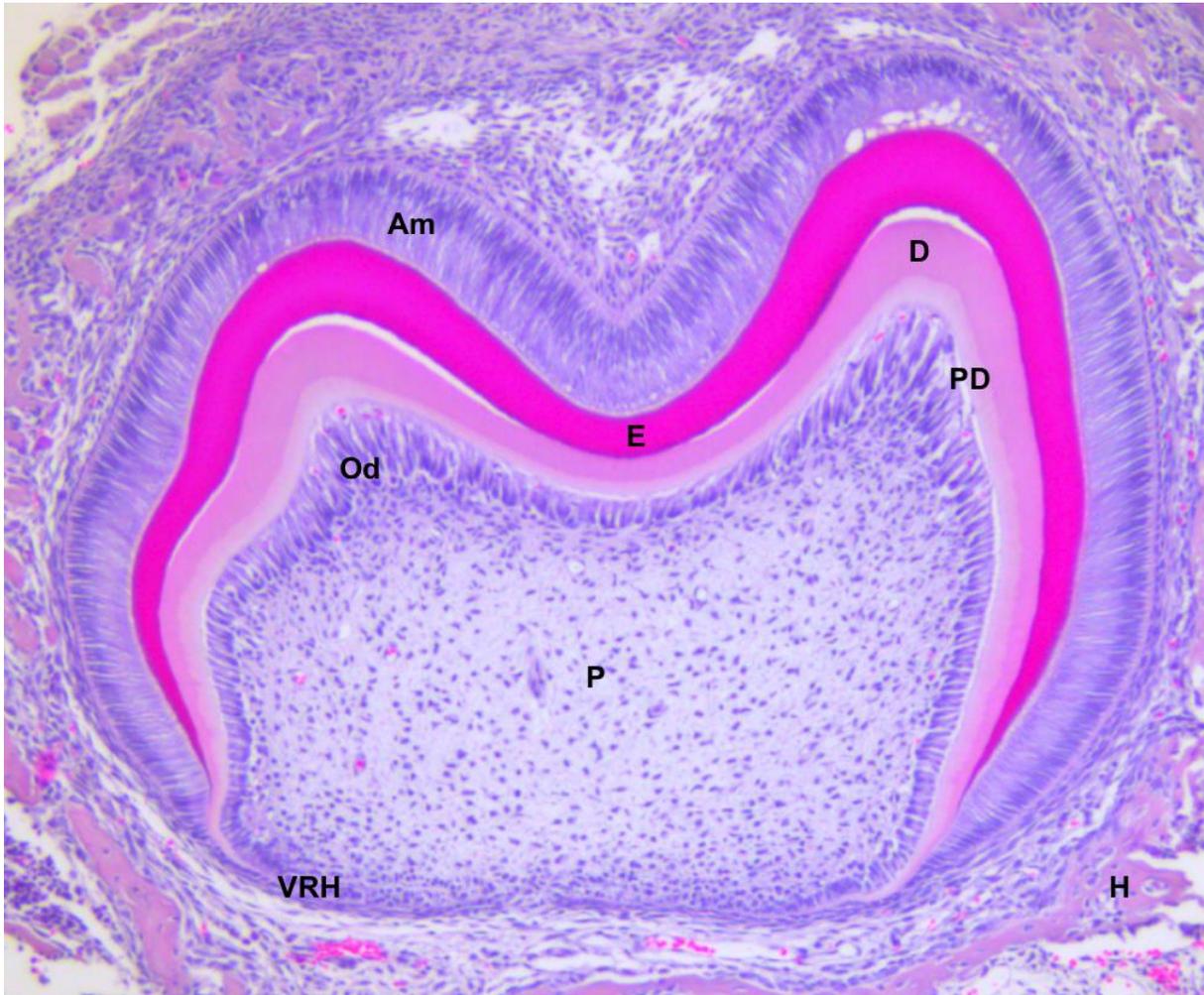
El esmalte dental es formado por células de origen epitelial: los ameloblastos, mientras que el cemento dental es un tejido mineralizado sintetizado por los cementoblastos, células de origen mesenquimal. Subyacente al esmalte y rodeando la pulpa dental, se sitúa la dentina, tejido conjuntivo no vascularizado y sin inervación propia que constituye el volumen más importante en el diente. La dentina se encuentra aislada del medio exterior a nivel coronal gracias al esmalte y, a nivel radicular, por el cemento dental, y su función es recubrir y proteger la pulpa dental. Esta dentina presenta en todo su espesor una serie de túbulos que albergan la extensión citoplasmática de las células responsables de

su formación: los odontoblastos. Por definición, los odontoblastos son células posmitóticas de origen mesenquimal dispuestas en forma de palizada en la periferia de la pulpa dental. La integración anatómica y funcional de una zona mineralizada como la dentina y otra no mineralizada como la pulpa dental conforma el complejo dentino-pulpar<sup>2,3</sup>.

Anatómicamente, un odontoblasto maduro es una célula polarizada constituida por un cuerpo y una prolongación celular que pueden llegar a presentar una longitud entre 50 y 60  $\mu\text{m}$ . El cuerpo celular, situado en la pulpa dental, contiene las diferentes organelas celulares. El núcleo se dispone en una posición excéntrica y basal del cuerpo celular, mientras que las mitocondrias, el retículo endoplasmático, el aparato de Golgi y el cilio primario se localizan en posición supranuclear<sup>3</sup>. En la zona distal del cuerpo celular de los odontoblastos se ubican las prolongaciones odontoblásticas (también conocidas como prolongaciones de Tomes o procesos odontoblásticos), rodeadas de los túbulos dentinarios calcificados y del fluido dentinal (Figura 2). La prolongación odontoblástica presenta un diámetro entre 0,5 y 1  $\mu\text{m}$ , y su longitud se extiende hasta la unión esmalte-dentina, aunque es probable que el odontoblasto suela disminuir su longitud con la síntesis de la dentina. La prolongación odontoblástica no contiene organelas celulares de síntesis, pero presenta un citoesqueleto bien desarrollado ubicado en sentido longitudinal<sup>3</sup>.

Los odontoblastos se distinguen por un proceso de diferenciación único que se desarrolla de acuerdo a un esquema temporo-espacial específico de cada diente<sup>4</sup>. Este proceso, poco descrito en la literatura, permite a los odontoblastos adquirir una anatomía particular y llevar a cabo funciones específicas

diferentes del resto de células que participan en la formación dental. El objetivo de esta revisión es describir los aspectos fisiológicos y patológicos de los odontoblastos, incluyendo su origen, mecanismos de diferenciación y funciones de acuerdo a la evidencia científica actual.



**Figura 1.** Aspecto anatómico de un órgano dental. Vista histológica de los componentes anatómicos del primer molar mandibular de un ratón de siete días de desarrollo postnatal. Coloración hematoxilina-eosina en corte de parafina. VRH, vaina epitelial de Hertwig; P, pulpa dental; Od, odontoblastos; Am, ameloblastos; E, esmalte dental; D, dentina; PD, predentina; H, hueso alveolar.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa mediante la aplicación de un protocolo y métodos que garantizaron la idoneidad en la identificación, el almacenamiento y el análisis

de la búsqueda electrónica. Para ello se procedió a una exploración electrónica de literatura en las bases de datos Medline (PubMed), EBSCOhost y Scopus (ScienceDirect) utilizando como palabras clave: “odontoblasts”, “physiological and/or

odontoblasts”, “pathological and/or odontoblasts”, “dentin and/or odontoblasts”.

Para refinar la búsqueda se tuvieron en cuenta los artículos publicados desde el año 2000 hasta la segunda semana de febrero de 2018, escritos en inglés, accesibles en textos completos y en formato PDF. Se excluyeron los editoriales, las conferencias, las noticias,

los comentarios, los periódicos y las tesis. Los artículos elegibles fueron incluidos en Zotero, programa de gestión de referencias, donde también fueron organizadas y eliminadas aquellas referencias bibliográficas duplicadas. Una vez finalizada la búsqueda, se llevó a cabo un tamizaje de los artículos encontrados, seleccionando 2.889, de los cuales 52 cumplieron con el objetivo de la investigación y los criterios de inclusión (Tabla 1).

**Tabla 1.** Resumen de la metodología utilizada en la búsqueda computarizada de literatura

Palabras clave	Medline (PubMed)	EBSCOhost	ScienceDirect (Elsevier)
Odontoblasts	533	371	548
Physiological and/or odontoblasts	30	15	25
Pathological and/or odontoblasts	116	14	19
Dentin and/or odontoblasts	333	546	339

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Diferenciación de odontoblastos

La primera etapa de la diferenciación odontoblástica se caracteriza por la disminución y posterior interrupción de la proliferación celular, cuyo efecto inmediato es el desarrollo de células posmitóticas situadas en la proximidad y con una orientación perpendicular a la membrana basal. Únicamente las células en contacto con la membrana basal se polarizarán y diferenciarán en odontoblastos. Aquellas células más distantes de la membrana basal constituyen las denominadas células de Höhl, que se situarán en la zona subodontoblástica<sup>5</sup>. Durante la polarización de los odontoblastos, el núcleo se aleja de la membrana hacia una posición basal, mientras que el retículo endoplasmático rugoso (RER) y el aparato de Golgi se ubicarán a nivel supranuclear. Los elementos del

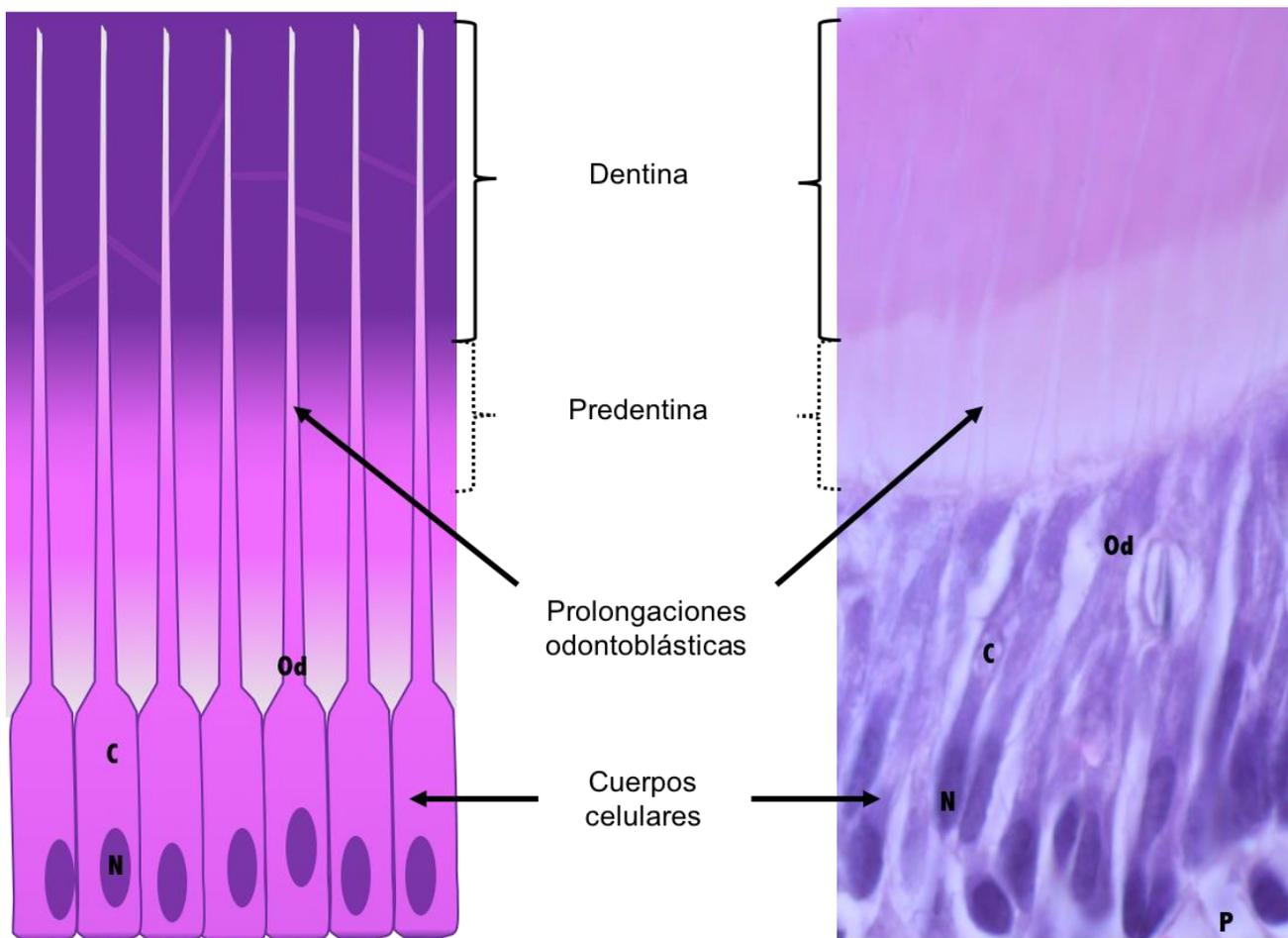
citoesqueleto (microtúbulos, filamentos intermedios y microfilamentos) se disponen en la zona cerca del polo apical secretor del odontoblasto, donde realiza intercambios con la matriz extracelular. A nivel del polo apical, una prolongación del odontoblasto se forma en contacto con las fibras de anclaje. El aumento progresivo de la longitud de los odontoblastos induce el desplazamiento de los cuerpos celulares en dirección central de la papila ectomesenquimatosa, en tanto que las prolongaciones odontoblásticas se ramifican para formar el frente de mineralización, área donde los odontoblastos secretarán la predentina y se lleva a cabo la mineralización dentinal. Los odontoblastos con poca diferenciación secretan la dentina periférica o de manto, una dentina situada en contacto con el esmalte dental a nivel de la corona dental y del cemento, a nivel de las raíces<sup>4,5</sup>.

## Factores implicados en la diferenciación odontoblástica

El epitelio dental interno controla la diferenciación terminal de los odontoblastos por intermedio de la membrana basal<sup>6</sup>. Algunos genes, entre ellos RUNX2, han sido sugeridos como mediadores en la diferenciación de los odontoblastos; sin embargo, la totalidad los genes participantes de

este proceso aún no han sido plenamente identificados. Gracias a marcadores inmunohistoquímicos se ha podido constatar la presencia de factores de crecimiento y sus receptores a lo largo de este proceso. Entre estos factores se encuentran: el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), las proteínas morfogénicas del hueso (BMP) y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1)<sup>6</sup>.

### TGF- $\beta$



**Figura 2.** Representación esquemática (izquierda) y fotomicrografía (derecha) de la organización estructural de los odontoblastos (Od). Estos exhiben una forma columnar con un núcleo (N) y citoplasma (C) localizado en la periferia de la pulpa dental (P), y prolongaciones odontoblásticas que se extienden hacia la matriz mineralizada (dentina), atravesando una capa de matriz recién formada denominada pre dentina. En la imagen de la derecha se observa la coloración hematoxilina-eosina de primer molar mandibular de un ratón de siete días de desarrollo posnatal.

TGF- $\beta$  es una proteína ubicuitaria necesaria en la regulación de diferentes procesos celulares implicada en la proliferación y diferenciación celular, la síntesis de la matriz extracelular, la respuesta inmunitaria y los procesos de muerte celular. TGF- $\beta$  participa en las interacciones epitelio-mesénquima induciendo la diferenciación odontoblástica<sup>7</sup>. TGF- $\beta$ 1, secretado por el epitelio dental interno, es activado por los componentes de la membrana basal e interactúa con los preodontoblastos, induciendo su diferenciación. En efecto, los odontoblastos secretan TGF- $\beta$ 1, estimulando la secreción de la predentina y la dentina<sup>6</sup>. Haruyama *et al.*<sup>8</sup> analizaron los defectos dentales en un modelo murino transgénico con sobreexpresión de TGF- $\beta$ 1 y reportaron defectos de la dentina similares a los observados en la dentinogénesis imperfecta y en la displasia de la dentina. Dicho trabajo concluye mencionando que una alteración de TGF- $\beta$ 1 puede perturbar el proceso de adhesión entre los ameloblastos y la dentina. Recientemente, Li y Pan<sup>9</sup> investigaron la inmunolocalización de TGF- $\beta$ 1 durante el desarrollo posnatal del diente, y evidenciaron que TGF- $\beta$ 1 se expresa en los preodontoblastos y en los odontoblastos secretores, mientras que su expresión disminuye en los odontoblastos maduros.

## BMP

Las BMP hacen parte de la subfamilia de TGF- $\beta$  y se encuentran implicadas en el desarrollo craneofacial y dental<sup>10</sup>. Un estudio *in vitro* realizado en células madres de gérmenes dentales humanos constató que la BMP2 y la BMP7 cumplen un rol importante en las interacciones epitelio-mesénquima e inducen la diferenciación odontoblástica<sup>11</sup>. Vainio *et al.*<sup>12</sup> comprobaron que BMP4 está presente en el epitelio dental interno e induce la expresión de Msx-1/Msx-2 (factores de transcripción) en el mesénquima dental. Estos autores señalaron que BMP4 es una proteína capaz de generar señales epiteliales importantes en el establecimiento de la información posicional durante el desarrollo del diente. Nakashima<sup>13</sup> señaló que la BMP4 se expresa en los preodontoblastos, y su expresión disminuye

después de su diferenciación en odontoblastos, mientras que la de BMP2 aumenta durante la diferenciación odontoblástica terminal.

## IGF-1

IGF-1 es un regulador del crecimiento, la diferenciación y procesos de apoptosis en diversos tipos celulares y tejidos<sup>14</sup>. En efecto, IGF-1 ha sido identificado como un estimulador de la diferenciación de ameloblastos y odontoblastos, además de promover la regeneración de la dentina<sup>15</sup>. Se ha constatado la presencia de IGF-1 y sus receptores en odontoblastos durante el proceso de diferenciación, presumiendo su rol esencial en el desarrollo dental<sup>16,17</sup>. Matsumura *et al.*<sup>17</sup> mostraron, en un modelo murino con receptor de IGF-1 específico de odontoblastos (DMP1-Igf1r), alteraciones en la formación de la dentina terciaria luego de una lesión inducida de manera experimental. Este hallazgo sugiere que IGF-1 desempeñaría también un papel importante en la formación de la dentina reaccionaria.

Existen otros factores que participan en la diferenciación odontoblástica, entre ellos el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor 11 de crecimiento y diferenciación (GDF11) y el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF)<sup>18-21</sup>. Asimismo, diversos moduladores de la diferenciación de odontoblastos han sido reportados, como por ejemplo: la proteína de especificidad 7 (Sp7), también conocida como Osterix, factores de transcripción 2 y 3 relacionados con Runt (Runx2 y Runx3, respectivamente), Distal-Less Homeobox 3 (Dlx3), Wnt, factor nuclear I-C y Notch<sup>22-28</sup>.

## Organización estructural de los odontoblastos

Los odontoblastos se sitúan en la zona periférica de la pulpa dental, organizados en forma de palizada con un sistema de unión bien desarrollado<sup>29,30</sup>. Entre los cuerpos de los odontoblastos y las prolongaciones odontoblásticas existe una estructura conocida

como la *terminal web*, donde gran cantidad de filamentos de actina y vimentina suelen fijarse. Esta *terminal web* funciona como un filtro que evita a las organelas citoplasmáticas migrar hacia las prolongaciones odontoblásticas, pero al mismo tiempo constituye un paso para todas aquellas vesículas de secreción y de endocitosis que se desplazan hacia dichas prolongaciones. En la *terminal web* han sido identificados tres tipos de uniones intercelulares: los desmosomas, las uniones *gap* y las uniones estrechas.

La palizada de odontoblastos, la *terminal web* y las uniones intercelulares permiten que los odontoblastos sean funcionales y sinteticen la preentina (Figura 3). Los desmosomas, ubicados en la base de la prolongación celular, se encargan de asegurar una fuerte cohesión mecánica entre las células. Las uniones *gap*, distribuidas a lo largo de las superficies laterales y en la parte basal de los cuerpos odontoblásticos, son las responsables de permitir el paso de iones y moléculas entre los odontoblastos y en inmediaciones de estos y las células de la capa subodontoblástica. Las uniones estrechas, también situadas entre los odontoblastos, establecen una barrera entre las células y participan en la polarización y diferenciación celular<sup>31,32</sup>.

Existen igualmente dos zonas de vital importancia para el desarrollo y buen funcionamiento de los odontoblastos: la zona acelular de Weil y la zona celular de Höehl. La primera, situada por debajo de la zona odontoblástica y con alrededor 40 µm de espesor, en lugar de contener células, presenta cierta cantidad de prolongaciones celulares de la pulpa dental. En esta zona se encuentran las terminaciones de fibras nerviosas y las terminaciones vasculares<sup>33</sup>. La segunda zona, por su parte, se caracteriza por presentar células redondas con un núcleo voluminoso (Figura 3). Estas son probablemente células transitorias susceptibles a diferenciarse en odontoblastos de reemplazo cuando los odontoblastos han sido destruidos, sugiriendo que las células de Höehl pueden presentar una función preponderante en la dentinogénesis reaccional o dentina terciaria.

Aunque los odontoblastos y las células de Höehl derivan de la cresta neural, se conoce que las segundas serían el resultado de la última división celular de los preodontoblastos<sup>34</sup>. Hosoya *et al.*<sup>35</sup> demostraron que dichas células presentaban una fuerte actividad ALP (fosfatasa alcalina) y exprimían Thy-1, marcador de superficie de células madres y progenitoras. Así se reveló, además, la capacidad de las células de Höehl para diferenciarse en células mineralizantes luego de una estimulación por BMP2.

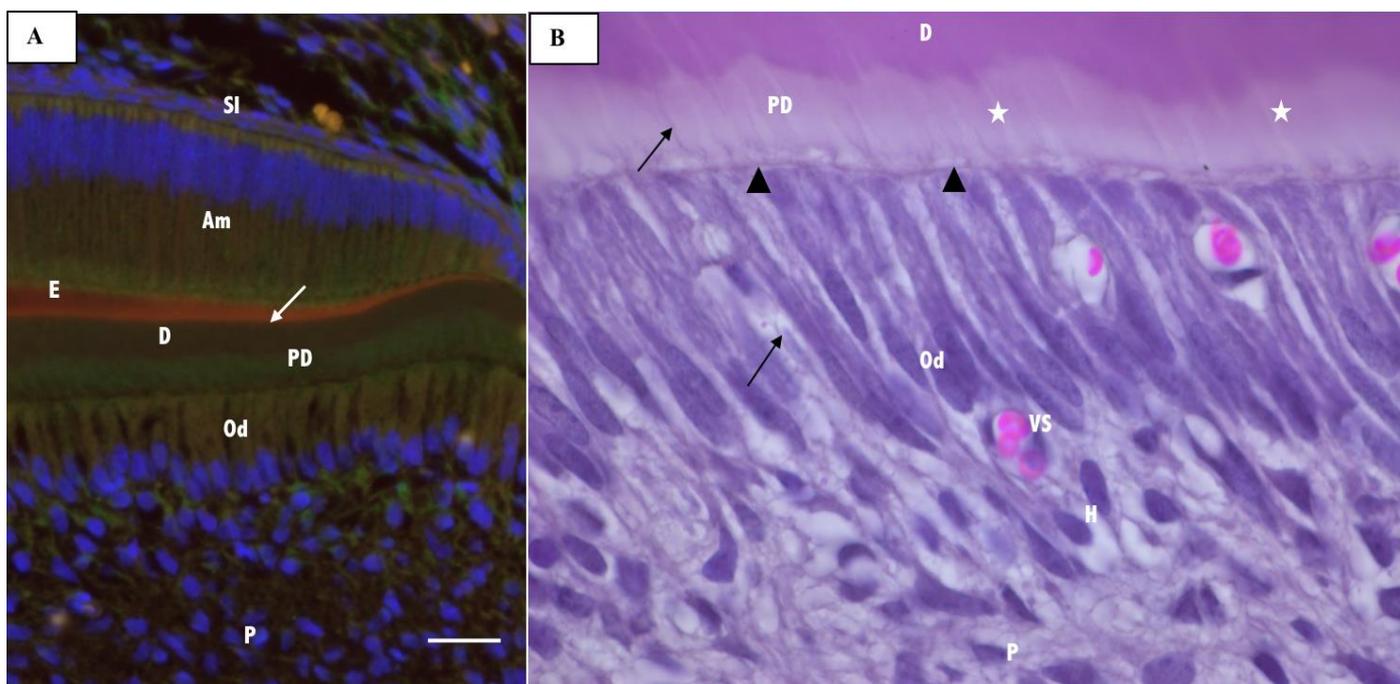
## **Función de los odontoblastos**

**Formación de dentina:** los odontoblastos son responsables de la síntesis, maduración y mineralización de la dentina. De acuerdo con Goldberg *et al.*<sup>36</sup>, la dentina es un tejido constituido por 70% de cristales de hidroxiapatita rica en carbonato y magnesio, 20% de matriz orgánica que contiene colágeno, esencialmente colágeno de tipo 1, y proteínas no colágenas, como las proteínas SIBLING (*Small Integrin-Binding Ligand N-linked Glycoproteins*) y 10% de agua. La matriz dentinal también contiene proteínas séricas como la albumina, factores de crecimiento, metaloproteasas, amelogeninas, fosfolípidos y enzimas de regulación como la fosfatasa alcalina<sup>37</sup>.

La secreción de la dentina se lleva a cabo en dos sitios principales: en la unión cuerpo celular-prolongación odontoblástica, y en la prolongación odontoblástica. En la primera se realiza la secreción de preentina no mineralizada o preentina proximal<sup>38,39</sup>, mientras que en la segunda, frente de la mineralización, los odontoblastos sintetizan la metadentina (situada entre la preentina y la dentina), constituida por la fosfoglicoproteína de matriz extracelular (MEPE), la enamelina y las proteínas SIBLING, que agrupa la proteína de la matriz dentinaria 1 (DMP1), la sialoproteína ósea tipo II (BSP II), la osteopontina (OPN), la sialoproteína dentinaria (DSP) y la fosfoproteína dentinaria (DPP)<sup>40</sup>.

Entre la membrana citoplasmática de las prolongaciones y la pared del túbulo dentinario se encuentra un espacio que alberga el líquido dentinario, compuesto del medio intersticial de la pulpa dental. Los túbulos dentinarios, con cierto paralelismo en su organización, representan más de 50.000/mm<sup>2</sup> cerca de la pulpa dental y alrededor de 20.000/mm<sup>2</sup> a nivel

periférico. La dentina es más permeable cuando se localiza cerca de la pulpa dental; de hecho, en la proximidad de la pulpa dental los túbulos dentinarios presentan un diámetro que oscila entre 2,5 a 3 µm aproximadamente, mientras que en la zona periférica su diámetro es de aproximadamente 0,5 µm.



**Figura 3.** Organización espacial de los odontoblastos. (A) Inmunofluorescencia del incisivo de un ratón de siete días de desarrollo posnatal. Obsérvese la palizada de odontoblastos (Od) entre la predentina (PD) y la zona periférica de la pulpa dental (P). Subyacente al esmalte dental (E), se localiza la dentina (D) completamente mineralizada. Entre el esmalte y la dentina se halla la unión esmalte-dentina (flecha). Am, ameloblastos; SI, estrato intermedio. Barra blanca: 5 µm. (B) Coloración hematoxilina-eosina del incisivo de un ratón de siete días de desarrollo posnatal. Los odontoblastos (Od) forman una monocapa celular entre la pulpa dental (P) y la predentina (PD). Esta última es travesada por las prolongaciones odontoblásticas inmersas en los túbulos dentinarios (estrellas). Entre el cuerpo celular y la prolongación odontoblástica se sitúa la *terminal web* (triángulos). Una red densa de terminaciones nerviosas amielínicas (flechas) se encuentra alrededor de los odontoblastos e ingresa a los túbulos dentinarios. D, dentina; VS, vasos sanguíneos; H, células de Höehl.

De otro lado, una formación de túbulos secundarios anastomosados con los túbulos dentinarios vecinos se observa alrededor de las ramificaciones de las prolongaciones principales<sup>41</sup>. Por su parte, la dentina peritubular recubre la pared de los túbulos

dentinarios. Esta dentina, además de ser muy mineralizada, se caracteriza por una secreción continua a lo largo de la vida del diente. En cuanto a la dentina intertubular, aunque menos mineralizada, se encarga de separar los túbulos dentinarios entre sí<sup>41</sup>.

Los odontoblastos producen diferentes tipos de dentina: la dentina primaria, la secundaria y la terciaria. Sin embargo, los odontoblastos secretan en un primer tiempo la predentina, una matriz orgánica de dentina no mineralizada de 10 a 50  $\mu\text{m}$  situada entre la zona odontoblástica y la dentina mineralizada<sup>29</sup>, representada en la Figura 2. La dentina primaria, que corresponde la mayor parte de la dentina dental, es formada por los odontoblastos a lo largo del desarrollo dental hasta la formación completa de la raíz. Esta dentina es constituida por el manto dentinario, que es creado por los primeros odontoblastos diferenciados que aún no han desarrollado las prolongaciones odontoblásticas. La dentina primaria es depositada por los odontoblastos totalmente diferenciados y maduros que secretan una matriz rica en lípidos, fosfolípidos y fosforinas. En estos momentos, los capilares migran entre los odontoblastos para permitir todo el intercambio de moléculas y, al final de la dentinogénesis, los capilares se retiran y la dentina primaria es totalmente formada<sup>2</sup>.

La dentina secundaria inicia su formación después de la formación de la raíz y durante toda la vida. Esta dentina, depositada de manera lenta y continua, se dispone a nivel del piso de la cámara pulpar, reduciendo de manera asimétrica la talla y forma de la pulpa dental. Con el tiempo, en esta dentina se lleva a cabo un proceso de esclerosis de los túbulos dentinarios, fenómeno que protege la pulpa dental debido a la reducción de la permeabilidad dentinal<sup>2</sup>.

La dentina terciaria obedece a la respuesta frente a diversos estímulos o agresiones como la atrición, la erosión y los procesos cariosos. Esta dentina tiene como función proteger la pulpa dental subyacente<sup>42</sup>, y su formación implica el aumento de la síntesis de colágeno tipo I y la actividad de la fosfatasa alcalina. La dentina terciaria es depositada mucho más rápida que los otros tipos de dentina<sup>43</sup>. De acuerdo a la intensidad y la naturaleza de la agresión, la dentina terciaria será reaccional o reparativa, y su producción se realizará por distintos tipos de células. En el caso de una agresión de baja intensidad o moderada, sin

destrucción de los odontoblastos, la dentina secretada será reaccional. Ahora bien, en el caso de una agresión más importante, con destrucción de la palizada de odontoblastos, la dentina secretada será reparativa.

La dentina reaccional es elaborada por los odontoblastos preexistentes o los odontoblastos primarios de la zona subodontoblástica de Höehl. La estimulación que les indica a los odontoblastos formar la dentina reaccional proviene de la liberación de factores de crecimiento como el TGF $\beta$ -1, BMP7 y fibronectina por parte del tejido dentinario a lo largo de su desmineralización<sup>44</sup>. En caso de una lesión de fuerte intensidad, la zona celular odontoblástica y subodontoblástica son alteradas. Mientras la lesión no genere una destrucción rápida del tejido pulpar, los odontoblastos pueden reaccionar y generar una barrera dentinaria conocida como dentina de reparación. No obstante, si los odontoblastos están ausentes, la formación de la dentina no es posible; esto solo se da si hay nuevos odontoblastos disponibles.

La formación de la dentina reparativa requiere del reclutamiento de células madres multipotentes situadas en el tejido pulpar, las cuales, después de un proceso de diferenciación celular, se convertirán en células conocidas como *odontoblastos-like*. Sin embargo, el proceso de diferenciación y las células involucradas en la formación de la dentina reparativa no han sido plenamente identificados, aunque es probable que la inflamación pulpar, resultado de la lesión ocasionada, desempeñe un papel importante en este proceso<sup>42</sup>. La dentina reparativa es también elaborada localmente por los odontoblastos que son reclutados a nivel de la zona de la lesión. Esta dentina, que se forma rápidamente y no dispone de canales, es aquella observada en casos de recubrimientos pulpares y es representada por un puente dentinario<sup>45</sup>.

**Respuesta inmunitaria:** los odontoblastos participan en la respuesta inmunitaria innata, siendo incluso las primeras células que entran en contacto con las bacterias responsables de los procesos cariosos, constituyendo así la

primera línea de defensa<sup>46,47</sup>. Estudios recientes han constatado que los odontoblastos humanos pueden expresar varios receptores de moléculas asociadas con agentes infecciosos, específicamente los receptores tipo Toll (o *Toll-like receptor*, TLR)<sup>48,49</sup>.

Los TLR son capaces de reconocer las moléculas de origen bacteriano, viral, fúngicas y parasitarias. En particular, TLR2 reconoce el ácido lipoteicoico (LTA), uno de los componentes de las paredes celulares de las bacterias Gram positivas<sup>50</sup>. Staquet *et al.*<sup>51</sup> sugirieron mediante un estudio *in vitro* con odontoblastos cultivados en presencia de LTA una sobreexpresión de TLR 2, 3, 5 y 9 en estas células, así como la síntesis de diferentes quemoquinas incluyendo la CCL2 y la CXCL10.

CCL2 interviene en el reclutamiento y la activación de células dendríticas inmaduras que migrarán de la zona central de la pulpa dental hacia la periferia, acumulándose en la zona de odontoblastos, mientras que CXCL10 es responsable de la migración de linfocitos T<sup>52</sup>. Durand *et al.*<sup>53</sup> pusieron en evidencia que los odontoblastos, en respuesta al LTA, disminuyen la expresión de TGF- $\beta$  y de la DSPP, lo que indica que frente a un ataque bacteriano los odontoblastos disminuyen la síntesis de dentina pero participan activamente en la respuesta inmunitaria innata.

Los odontoblastos también contribuyen a la defensa pulpar dada la detención de péptidos antimicrobianos catiónicos de amplio espectro implicados en el reclutamiento de las células dendríticas inmaduras, las células *Natural Killer*, los linfocitos T CD4+ y las beta-defensinas<sup>46</sup>. Dommisch *et al.*<sup>54</sup> demostraron la expresión de beta-defensinas 2 (BD2) en cultivo de odontoblastos humanos, lo cual evidencia que, adicionalmente a la función antimicrobiana y gracias a las beta-defensinas, los odontoblastos pueden ejercer funciones de regulación inmunitaria.

**Función sensorial:** los odontoblastos son células polarizadas constituidas de un cuerpo celular y una prolongación odontoblástica

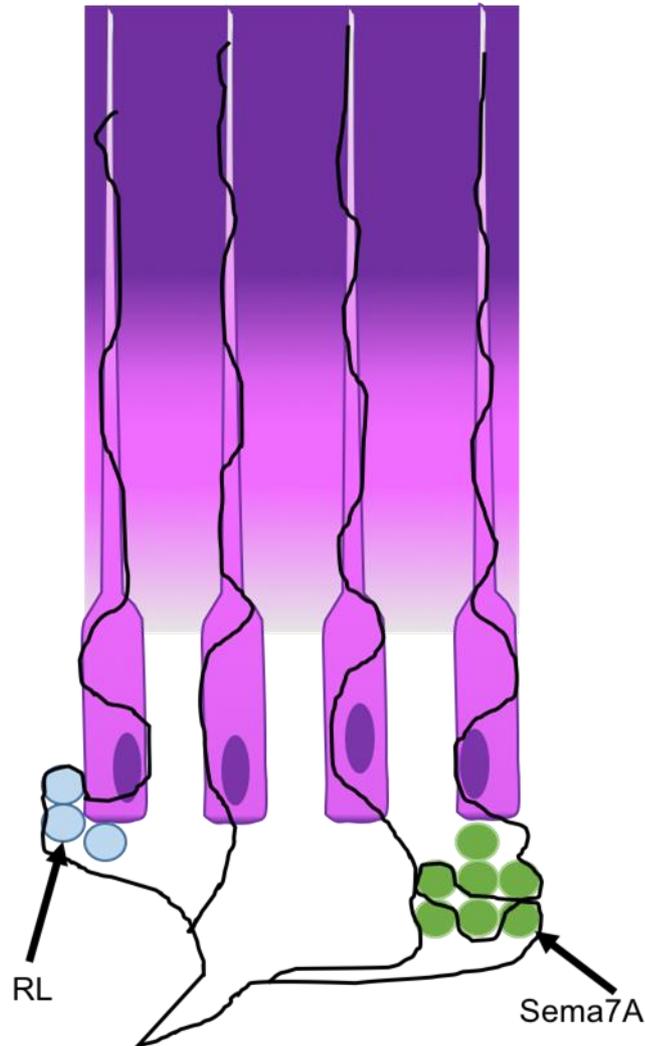
ubicada en los canales pulpares, rodeadas de una red densa de fibras nerviosas sensoriales amielínicas que recubren el cuerpo y la prolongación odontoblástica<sup>55</sup>. En un primer momento, los odontoblastos permiten la inervación del complejo dentino-pulpar gracias a la secreción de moléculas implicadas en el crecimiento del axón como la semaforina 7A (Sema7A), responsable del contacto entre las fibras nerviosas y los odontoblastos<sup>56</sup>. Maurin *et al.*<sup>57</sup> demostraron la expresión de Sema7A en odontoblastos humanos e incluso pusieron en evidencia una correlación entre dicha expresión y la inervación de la zona odontoblástica.

Diferentes señales son responsables del mantenimiento de las fibras nerviosas en contacto con los odontoblastos. Estas señales presentan las informaciones que permiten modular la adhesión del nervio a su sustrato. Entre estas moléculas se encuentra la reelina, glicoproteína de la matriz extracelular esencial en los procesos de migración neuronal e involucrada en el desarrollo cerebral. Esta glicoproteína, que interviene en los fenómenos de plasticidad, adhesión y reconocimiento entre las fibras nerviosas, ha sido identificada en el transcurso de la diferenciación odontoblástica<sup>58</sup>. Mourin *et al.*<sup>59</sup> señalaron la expresión de la reelina en los odontoblastos humanos *in vivo* e *in vitro*. En efecto, a partir de cocultivo de células entre odontoblastos diferenciados y células de ganglios trigeminales, estos autores indicaron la colocalización de moléculas de reelina entre las fibras nerviosas y los odontoblastos (Figura 4).

Los odontoblastos presentan en su membrana sensores mecánicos o químicos susceptibles de percibir las variaciones del microambiente, como los cambios en la concentración de calcio, por ejemplo. Los sensores corresponden a canales iónicos mecano-sensibles, que son unos complejos proteínicos que permiten la transducción de estímulos mecánicos en señales eléctricas. Entre ellos se encuentran los canales iónicos de tipo TREK-1. En condiciones fisiológicas, los canales TREK-1 son abiertos, y su activación obedece

a estímulos físicos y/o químicos. A nivel dental, la expresión de los canales TREK-1 fue observada por Magloire *et al.*<sup>60</sup> en la membrana de odontoblastos coronales, mientras que en los odontoblastos radiculares estuvieron ausentes. Probablemente, este hallazgo se debe a que la distribución de las fibras nerviosas pulpares a nivel coronal es

más importante en relación con la innervación presente a nivel radicular. Sin embargo, estos resultados indican el rol de los canales TREK-1 en la generación de señales en dirección de fibras nerviosas y en respuesta a los estímulos térmicos y/o mecánicos de los odontoblastos.



Fuente: elaboración propia basada en Magloire et al.<sup>63</sup>

**Figura 4.** Rol de la semaforina 7A y la reelina en el complejo dentino-pulpar. La semaforina 7A (Sema7A) guía el crecimiento de las fibras nerviosas pulpares mientras la reelina (RL) regula su adhesión a los odontoblastos

Adicionalmente, los odontoblastos presentan sensores bajo la forma de canales potásicos ( $K_{ca}$ ) activados por el aumento intracelular del calcio. La apertura de los canales  $K_{ca}$  permite

la salida de iones de  $K^+$ . Allard *et al.*<sup>61</sup> describieron los aspectos mecano-receptores y la localización de los canales  $K_{ca}$  constatando que una presión negativa o un choque osmótico

a la sacarosa aplicado en las membranas odontoblásticas resultaban en la abertura de estos canales. De igual manera, bajo los efectos de una estimulación mecánica o química, la activación de los canales  $K_{ca}$  provocó el aumento extracelular de iones de  $K^+$ . Probablemente, el incremento de iones de  $K^+$  contribuya a la despolarización de las fibras nerviosas pulpares y sea el origen de la percepción de una sensación dolorosa.

Sin embargo, años más tarde, este mismo equipo de investigadores reportó que canales dependientes de sodio se encuentran presentes también en los odontoblastos humanos. En efecto, es probable que en los odontoblastos se generen potenciales de acciones bajo la influencia de corrientes despolarizantes. Asimismo, receptores de potencial transitorios (TRP) han sido identificados a nivel de la membrana de los odontoblastos<sup>62</sup>. Estos receptores permiten a los odontoblastos percibir y transmitir señales de origen térmico que pudiesen responder directamente a los movimientos de fluidos. Finalmente, moléculas como el óxido nítrico (ON) y la adenosina trifosfato (ATP) han sido sugeridas como potenciales participantes en la función sensorial de los odontoblastos<sup>62</sup>.

## CONCLUSIÓN

Células altamente especializadas como los ameloblastos, los cementoblastos y los odontoblastos son responsables de la creación de tres tejidos mineralizados: esmalte, cemento y la dentina, respectivamente. Sin embargo, únicamente las células odontoblásticas son capaces de mantenerse vivas durante la vida dental. Esta característica les concede a los odontoblastos un interés particular en la dentinogénesis. Los odontoblastos son células que participan en la producción de la dentina primaria y secundaria, y desempeñan funciones muy precisas e importantes de defensa frente a diferentes estímulos y agresiones con el fin de prevenir la afectación de la pulpa dental. En los últimos años, los estudios sobre los odontoblastos se han focalizado en comprender los mecanismos que presentan dichas células en procesos como la

formación de la dentina reparativa y la respuesta inmunitaria y su papel en los procesos de inflamación y dolor. Sin embargo, la naturaleza precisa de señales biológicas que presentan los odontoblastos para llevar a cabo sus diferentes funciones queda aún por descubrir; por ello, análisis futuros deberán esclarecer los procesos fisiopatológicos celulares y moleculares donde participan los odontoblastos apoyándose en diferentes modelos de estudio, entre ellos la modelización *in vitro*. Precisamente, un mejor conocimiento de la fisiología de los odontoblastos ayudaría en la creación y desarrollo de nuevas opciones terapéuticas en el tratamiento de diferentes entidades patológicas como la caries dental y problemas relacionados con la hipersensibilidad dental.

## AGRADECIMIENTOS

Al programa Bolívar Gana con Ciencia de la Gobernación de Bolívar, Colombia, y la Fundación Ceiba por el acompañamiento y financiamiento en este trabajo.

## DECLARACIÓN SOBRE CONFLICTOS DE INTERESES

El autor declara no poseer ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chai Y, Jiang X, Ito Y, Bringas P, Han J, Rowitch DH, *et al.* Fate of the mammalian cranial neural crest during tooth and mandibular morphogenesis. *Development*. 2000 Apr;127(8):1671–9. Disponible en: <http://dev.biologists.org.gate2.inist.fr/content/127/8/1671.long>
2. Linde A, Goldberg M. Dentinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1993;4(5):679–728. Doi:

- <https://doi.org/10.1177/10454411930040050301>
3. Sasaki T, Garant PR. Structure and organization of odontoblasts. *Anat Rec.* 1996 Jun;245(2):235–49. Doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0185\(199606\)245:2<235::AID-AR10>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(199606)245:2<235::AID-AR10>3.0.CO;2-Q)
  4. Ruch JV. Session I: Development, Form, and Function of Odontoblasts — CD. Torneck, Chairman: Odontoblast Differentiation and the Formation of the Odontoblast Layer. *J Dent Res.* 1985 Apr 1;64(4):489–98. Doi : <https://doi.org/10.1177/002203458506400402>
  5. Goldberg M, Smith AJ. Cells and Extracellular Matrices of Dentin and Pulp: A Biological Basis for Repair and Tissue Engineering. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004 Jan 1;15(1):13–27. Doi: <https://doi.org/10.1177/154411130401500103>
  6. Lesot H, Lisi S, Peterkova R, Peterka M, Mitolo V, Ruch JV. Epigenetic signals during odontoblast differentiation. *Adv Dent Res.* 2001 Aug;15:8–13. Doi: <https://doi.org/10.1177/08959374010150012001>
  7. Lee D-S, Yoon W-J, Cho ES, Kim H-J, Gronostajski RM, Cho M-I, *et al.* Crosstalk between nuclear factor I-C and transforming growth factor- $\beta$ 1 signaling regulates odontoblast differentiation and homeostasis. *PLoS ONE.* 2011;6(12):e29160. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029160>
  8. Haruyama N, Thyagarajan T, Skobe Z, Wright JT, Septier D, Sreenath TL, *et al.* Overexpression of transforming growth factor-beta1 in teeth results in detachment of ameloblasts and enamel defects. *Eur J Oral Sci.* 2006;114 S1:30–4. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2006.00276.x>
  9. Li S, Pan Y. Immunolocalization of connective tissue growth factor, transforming growth factor-beta1 and phosphorylated-SMAD2/3 during the postnatal tooth development and formation of junctional epithelium. *Ann Anat.* 2018 Mar;216:52–9. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2017.10.005>
  10. Andl T, Ahn K, Kairo A, Chu EY, Wine-Lee L, Reddy ST, *et al.* Epithelial Bmpr1a regulates differentiation and proliferation in postnatal hair follicles and is essential for tooth development. *Development.* 2004 May;131(10):2257–68. Doi: [10.1242/dev.01125](https://doi.org/10.1242/dev.01125)
  11. Taşlı PN, Aydın S, Yalvaç ME, Sahin F. Bmp 2 and bmp 7 induce odonto- and osteogenesis of human tooth germ stem cells. *Appl Biochem Biotechnol.* 2014 Mar;172(6):3016–25. Doi: [10.1007/s12010-013-0706-0](https://doi.org/10.1007/s12010-013-0706-0)
  12. Vainio S, Karavanova I, Jowett A, Thesleff I. Identification of BMP-4 as a signal mediating secondary induction between epithelial and mesenchymal tissues during early tooth development. *Cell.* 1993 Oct 8;75(1):45–58. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(05\)80083-2](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(05)80083-2)
  13. Nakashima M. Induction of dentin formation on canine amputated pulp by recombinant human bone morphogenetic proteins (BMP)-2 and -4. *J Dent Res.* 1994 Sep;73(9):1515–22. Doi: <https://doi.org/10.1177/00220345940730090601>
  14. Rebouças EL, Costa JJN, Passos MJ, Silva AWB, Rossi RODS, van den Hurk R, *et al.* Expression levels of mRNA for insulin-like growth factors 1 and 2, IGF receptors and IGF binding proteins in *in vivo* and *in vitro* grown bovine follicles. *Zygote.* 2014 Nov;22(4):521–32. Doi: <https://doi.org/10.1017/S0967199413000166>

15. Shinohara Y, Tsuchiya S, Hatae K, Honda MJ. Effect of vitronectin bound to insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 on porcine enamel organ-derived epithelial cells. *Int J Dent.* 2012;2012:386282. Doi: <https://doi.org/10.1155/2012/386282>
16. Joseph BK, Savage NW, Young WG, Gupta GS, Breier BH, Waters MJ. Expression and regulation of insulin-like growth factor-I in the rat incisor. *Growth Factors.* 1993;8(4):267–75. Doi: <https://doi.org/10.3109/08977199308991572>
17. Matsumura S, Quispe-Salcedo A, Schiller CM, Shin JS, Locke BM, Yakar S, *et al.* IGF-1 Mediates EphrinB1 Activation in Regulating Tertiary Dentin Formation. *J Dent Res.* 2017 Sep;96(10):1153–61. Doi: <https://doi.org/10.1177/0022034517708572>
18. Davideau JL, Sahlberg C, Blin C, Papagerakis P, Thesleff I, Berdal A. Differential expression of the full-length and secreted truncated forms of EGF receptor during formation of dental tissues. *Int J Dev Biol.* 1995 Aug;39(4):605–15. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.01.006>
19. Yokose S, Kadokura H, Tajima N, Hasegawa A, Sakagami H, Fujieda K, *et al.* Platelet-derived growth factor exerts disparate effects on odontoblast differentiation depending on the dimers in rat dental pulp cells. *Cell Tissue Res.* 2004 Mar;315(3):375–84. Doi: [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(86\)90093-2](https://doi.org/10.1016/0003-9969(86)90093-2)
20. Nakashima M, Mizunuma K, Murakami T, Akamine A. Induction of dental pulp stem cell differentiation into odontoblasts by electroporation-mediated gene delivery of growth/differentiation factor 11 (Gdf11). *Gene Ther.* 2002 Jun;9(12):814–8. Doi: [10.1038/sj.gt.3301692](https://doi.org/10.1038/sj.gt.3301692)
21. Tabata MJ, Kim K, Liu JG, Yamashita K, Matsumura T, Kato J, *et al.* Hepatocyte growth factor is involved in the morphogenesis of tooth germ in murine molars. *Development.* 1996 Apr;122(4):1243–51. Disponible en: <http://dev.biologists.org.gate2.inist.fr/content/122/4/1243.long>
22. Bae J-M, Clarke JC, Rashid H, Adhami MD, McCullough K, Scott JS, *et al.* Specificity Protein 7 Is Required for Proliferation and Differentiation of Ameloblasts and Odontoblasts. *J Bone Miner Res.* 2018 Feb 5. Doi: [10.1002/jbmr.3401](https://doi.org/10.1002/jbmr.3401)
23. Yamashiro T, Aberg T, Levanon D, Groner Y, Thesleff I. Expression of Runx1, -2 and -3 during tooth, palate and craniofacial bone development. *Mech Dev.* 2002 Dec;119 Suppl 1:S107-110. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0925-4773\(03\)00101-1](https://doi.org/10.1016/S0925-4773(03)00101-1)
24. Zhan F-L, Liu X-Y, Wang X-B. The Role of MicroRNA-143-5p in the Differentiation of Dental Pulp Stem Cells into Odontoblasts by Targeting Runx2 via the OPG/RANKL Signaling Pathway. *J Cell Biochem.* 2018 Jan;119(1):536–46. Doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.26212>
25. Ghouli-Mazgar S, Hotton D, Lézot F, Blin-Wakkach C, Asselin A, Sautier J-M, *et al.* Expression pattern of Dlx3 during cell differentiation in mineralized tissues. *Bone.* 2005 Dec;37(6):799–809. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2005.03.020>
26. Liu B, Chen S, Cheng D, Jing W, Helms JA. Primary cilia integrate hedgehog and Wnt signaling during tooth development. *J Dent Res.* 2014 May;93(5):475–82. Doi: <https://doi.org/10.1177/0022034514528211>
27. Roh SY, Park J-C. The role of nuclear factor I-C in tooth and bone development. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2017 Apr;43(2):63–9. Doi: <https://doi.org/10.17165/kjoas.2017.43.2.63>

<https://doi.org/10.5125/jkaoms.2017.43.2.63>

<https://doi.org/10.1177/0022034510393347>

28. Mitsiadis TA, Hirsinger E, Lendahl U, Goridis C. Delta-notch signaling in odontogenesis: correlation with cytodifferentiation and evidence for feedback regulation. *Dev Biol.* 1998 Dec 15;204(2):420–31. Doi: <https://doi.org/10.1006/dbio.1998.9092>
29. Arana-Chávez VE, Massa LF. Odontoblasts: the cells forming and maintaining dentine. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004 Aug;36(8):1367–73. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.01.006>
30. Couve E. Ultrastructural changes during the life cycle of human odontoblasts. *Arch Oral Biol.* 1986;31(10):643–51. Doi: [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(86\)90093-2](https://doi.org/10.1016/0003-9969(86)90093-2)
31. Xu J, Shao M, Pan H, Wang H, Cheng L, Yang H, *et al.* Novel role of zonula occludens-1: A tight junction protein closely associated with the odontoblast differentiation of human dental pulp cells. *Cell Biol Int.* 2016 Jul;40(7):787–95. Doi: <https://doi.org/10.1002/cbin.10617>
32. Arana-Chávez VE, Katchburian E. Freeze-fracture studies of the distal plasma membrane of rat odontoblasts during their differentiation and polarisation. *Eur J Oral Sci.* 1998 Jan;106 Suppl 1:132–6. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1998.tb02165.x>
33. Gotjamanos T. Cellular organization in the subodontoblastic zone of the dental pulp. I. A study of cell-free and cell-rich layers in pulps of adult rat and deciduous monkey teeth. *Arch Oral Biol.* 1969 Sep;14(9):1007–10. Doi: [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(69\)90070-3](https://doi.org/10.1016/0003-9969(69)90070-3)
34. Couve E, Schmachtenberg O. Autophagic activity and aging in human odontoblasts. *J Dent Res.* 2011 Apr;90(4):523–8. Doi: <https://doi.org/10.1177/0022034510393347>
35. Hosoya A, Hiraga T, Ninomiya T, Yukita A, Yoshida K, Yoshida N, *et al.* Thy-1-positive cells in the subodontoblastic layer possess high potential to differentiate into hard tissue-forming cells. *Histochem Cell Biol.* 2012 Jun;137(6):733–42. Doi: [10.1007/s00418-012-0928-1](https://doi.org/10.1007/s00418-012-0928-1)
36. Goldberg M, Kulkarni AB, Young M, Boskey A. Dentin: structure, composition and mineralization. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011 Jan 1;3:711–35. Disponible en: <https://www.bioscience.org/2011/v3e/af/281/fulltext.htm>
37. Nanci A, Fortin M, Ghitescu L. Endocytotic functions of ameloblasts and odontoblasts: immunocytochemical and tracer studies on the uptake of plasma proteins. *Anat Rec.* 1996 Jun;245(2):219–34. Doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0185\(199606\)245:2<219::AID-AR9>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(199606)245:2<219::AID-AR9>3.0.CO;2-R)
38. Kinney JH, Pople JA, Marshall GW, Marshall SJ. Collagen orientation and crystallite size in human dentin: a small angle X-ray scattering study. *Calcif Tissue Int.* 2001 Jul;69(1):31–7. Doi: [10.1007/s00223-001-0006-5](https://doi.org/10.1007/s00223-001-0006-5)
39. Goldberg M, Septier D, Oldberg A, Young MF, Ameye LG. Fibromodulin-deficient mice display impaired collagen fibrillogenesis in predentin as well as altered dentin mineralization and enamel formation. *J Histochem Cytochem.* 2006 May;54(5):525–37. Doi: <https://doi.org/10.1369/jhc.5A6650.2005>
40. Xie X, Ma S, Li C, Liu P, Wang H, Chen L, *et al.* Expression of Small Integrin-Binding LIgand N-linked Glycoproteins (SIBLINGs) in the reparative dentin of rat molars. *Dent Traumatol.* 2014 Aug;30(4):285–95. Doi: <https://doi.org/10.1111/edt.12093>

41. Vennat E, Wang W, Genthial R, David B, Dursun E, Gourrier A. Mesoscale porosity at the dentin-enamel junction could affect the biomechanical properties of teeth. *Acta Biomater.* 2017 15;51:418–32. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.01.052>
42. Farges J-C, Alliot-Licht B, Renard E, Ducret M, Gaudin A, Smith AJ, *et al.* Dental Pulp Defence and Repair Mechanisms in Dental Caries. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:230251. Doi: <https://dx.doi.org/10.1155/2015/230251>
43. Magloire H, Romeas A, Melin M, Couble ML, Bleicher F, Farges JC. Molecular regulation of odontoblast activity under dentin injury. *Adv Dent Res.* 2001 Aug;15:46–50. Doi: <https://doi.org/10.1177/08959374010150011201>
44. Durand SH, Romeas A, Couble M-L, Langlois D, Li JY, Magloire H, *et al.* Expression of the TGF-beta/BMP inhibitor EVI1 in human dental pulp cells. *Arch Oral Biol.* 2007 Aug;52(8):712–9. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2007.01.012>
45. Goldberg M, Njeh A, Uzunoglu E. Is Pulp Inflammation a Prerequisite for Pulp Healing and Regeneration? *Mediators Inflamm.* 2015;2015:347649. Doi: <https://dx.doi.org/10.1155/2015/347649>
46. Farges J-C, Bellanger A, Ducret M, Aubert-Foucher E, Richard B, Alliot-Licht B, *et al.* Human odontoblast-like cells produce nitric oxide with antibacterial activity upon TLR2 activation. *Front Physiol.* 2015;6:185. Doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00185>
47. Renard E, Gaudin A, Bienvenu G, Amiaud J, Farges JC, Cuturi MC, *et al.* Immune Cells and Molecular Networks in Experimentally Induced Pulpitis. *J Dent Res.* 2016 Feb;95(2):196–205. Doi: <https://doi.org/10.1177/0022034515612086>
48. Pääkkönen V, Rusanen P, Hagström J, Tjäderhane L. Mature human odontoblasts express virus-recognizing toll-like receptors. *Int Endod J.* 2014 Oct;47(10):934–41. Doi: <https://doi.org/10.1111/iej.12238>
49. Charadram N, Farahani RM, Harty D, Rathsam C, Swain MV, Hunter N. Regulation of reactionary dentin formation by odontoblasts in response to polymicrobial invasion of dentin matrix. *Bone.* 2012 Jan;50(1):265–75. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.10.031>
50. Farges J-C, Carrouel F, Keller J-F, Baudouin C, Msika P, Bleicher F, *et al.* Cytokine production by human odontoblast-like cells upon Toll-like receptor-2 engagement. *Immunobiology.* 2011 Apr;216(4):513–7. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2010.08.006>
51. Staquet M-J, Durand SH, Colomb E, Roméas A, Vincent C, Bleicher F, *et al.* Different roles of odontoblasts and fibroblasts in immunity. *J Dent Res.* 2008 Mar;87(3):256–61. Doi: <https://doi.org/10.1177/154405910808700304>
52. Keller J-F, Carrouel F, Colomb E, Durand SH, Baudouin C, Msika P, *et al.* Toll-like receptor 2 activation by lipoteichoic acid induces differential production of pro-inflammatory cytokines in human odontoblasts, dental pulp fibroblasts and immature dendritic cells. *Immunobiology.* 2010;215(1):53–9. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2009.01.009>
53. Durand SH, Flacher V, Roméas A, Carrouel F, Colomb E, Vincent C, *et al.* Lipoteichoic acid increases TLR and functional chemokine expression while reducing dentin formation in in vitro differentiated human odontoblasts. *J Immunol.* 2006 Mar 1;176(5):2880–7. Doi:

<https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.5.2880>

54. Dommisch H, Winter J, Willebrand C, Eberhard J, Jepsen S. Immune regulatory functions of human beta-defensin-2 in odontoblast-like cells. *Int Endod J.* 2007 Apr;40(4):300–7. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.0143-2885.2007.01228.x>
55. Ibuki T, Kido MA, Kiyoshima T, Terada Y, Tanaka T. An ultrastructural study of the relationship between sensory trigeminal nerves and odontoblasts in rat dentin/pulp as demonstrated by the anterograde transport of wheat germ agglutinin-horseradish peroxidase (WGA-HRP). *J Dent Res.* 1996 Dec;75(12):1963–70. Doi: <https://doi.org/10.1177/00220345960750120801>
56. Pasterkamp RJ, Peschon JJ, Spriggs MK, Kolodkin AL. Semaphorin 7A promotes axon outgrowth through integrins and MAPKs. *Nature.* 2003 Jul 24;424(6947):398–405. Doi: [10.1038/nature01790](https://doi.org/10.1038/nature01790)
57. Maurin J-C, Delorme G, Machuca-Gayet I, Couble M-L, Magloire H, Jurdic P, *et al.* Odontoblast expression of semaphorin 7A during innervation of human dentin. *Matrix Biol.* 2005 May;24(3):232–8. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2005.03.005>
58. Buchaille R, Couble ML, Magloire H, Bleicher F. A subtractive PCR-based cDNA library from human odontoblast cells: identification of novel genes expressed in tooth forming cells. *Matrix Biol.* 2000 Sep;19(5):421–30. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0945-053X\(00\)00091-3](https://doi.org/10.1016/S0945-053X(00)00091-3)
59. Maurin J-C, Couble M-L, Didier-Bazes M, Brisson C, Magloire H, Bleicher F. Expression and localization of reelin in human odontoblasts. *Matrix Biol.* 2004 Aug;23(5):277–85. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2004.06.005>
60. Magloire H, Lesage F, Couble ML, Lazdunski M, Bleicher F. Expression and localization of TREK-1 K<sup>+</sup> channels in human odontoblasts. *J Dent Res.* 2003 Jul;82(7):542–5. Doi: <https://doi.org/10.1177/154405910308200711>
61. Allard B, Couble ML, Magloire H, Bleicher F. Characterization and gene expression of high conductance calcium-activated potassium channels displaying mechanosensitivity in human odontoblasts. *J Biol Chem.* 2000 Aug 18;275(33):25556–61. Doi: [10.1074/jbc.M002327200](https://doi.org/10.1074/jbc.M002327200)
62. Son AR, Yang YM, Hong JH, Lee SI, Shibukawa Y, Shin DM. Odontoblast TRP channels and thermo/mechanical transmission. *J Dent Res.* 2009 Nov;88(11):1014–9. Doi: <https://doi.org/10.1177/0022034509343413>
63. Magloire H, Maurin JC, Couble ML, Shibukawa Y, Tsumura M, Thivichon-Prince B, *et al.* Topical review. Dental pain and odontoblasts: facts and hypotheses. *J Orofac Pain.* 2010;24(4):335–49. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com.rproxy.sc.univ-paris-diderot.fr/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=8f768180-0389-4394-ac182f82293838f6%40sessionmgr101>