

## MODELO DE CASCADA INHIBITORIA Y LA VARIACIÓN DENTAL EN PRIMATES

### INHIBITORY CASCADE MODEL AND DENTAL VARIATION IN PRIMATES

Lucas A. D'ADDONA<sup>1</sup>, Paula N. GONZALEZ<sup>1,2</sup>, Valeria BERNAL<sup>1</sup>.

Facultad de Ciencias Naturales y Museo, Universidad Nacional de La Plata. 122 y 60, La Plata. CP. 1900. Argentina.

1. CONICET. Facultad de Ciencias Naturales y Museo, Universidad Nacional de La Plata. 122 y 60, La Plata.

2. IGEVET - Instituto de Genética Veterinaria "Ing. Fernando N. Dulout" (UNLP CONICET), Facultad de Cs. Veterinarias, Calle 60 y 118 s/n, 1900. La Plata. Buenos Aires. Argentina.

#### RESUMEN.

En 2007 Kavanagh y colaboradores presentaron un modelo del desarrollo que permitiría dar cuenta de la variación en el tamaño relativo y el número de molares inferiores en escala inter-específica. Uno de los grupos más estudiados empleando este modelo ha sido el de los primates del Nuevo y Viejo Mundo. En este trabajo se revisan los estudios realizados hasta el presente y se discuten las limitaciones del modelo para dar cuenta de la variación morfológica observada en el grupo, en particular para la agenesia del tercer molar y las proporciones de los premolares y molares en taxa particulares. Finalmente, se consideran variables alternativas a las incluidas en el modelo cuya exploración podría contribuir a comprender los mecanismos del desarrollo que originan la variación dental en primates.

**Palabras clave:** evolución, desarrollo, dentición posterior, platirrininos, catarrinos.

#### ABSTRACT.

In 2007, Kavanagh and collaborators proposed a model of tooth development that could account for the variation in relative size and number of lower molars among species. Since then, the so called inhibitory cascade model has been applied to several taxa, being the Old and New World primates the most intensively studied. Here, we critically review the current literature that assessed the relationship between development and molar variation in this clade. The limitations of the model to explain some aspects of the morphological variation such as the 3rd molar agenesis and the proportions of premolars and molars in specific taxa are also discussed. Finally, we suggest a set of variables not included in the model that should be explored to better understand the developmental mechanisms involved in the modelling of dental variation among primates.

**Key words:** evolution, development, posterior dentition, platyrrhine, catarrhine.

Recibido 17 de Septiembre, 2016 - Aceptado 17 de Enero, 2017

\* Correspondencia a: Valeria Bernal. Facultad de Ciencias Naturales y Museo, Universidad Nacional de La Plata. 122 y 60, La Plata.  
E-mail: [bernalv@fcnym.unlp.edu.ar](mailto:bernalv@fcnym.unlp.edu.ar)

...“you must ask the right questions”...

Dr. Alfred Lanning (I Robot), 2004

## INTRODUCCIÓN

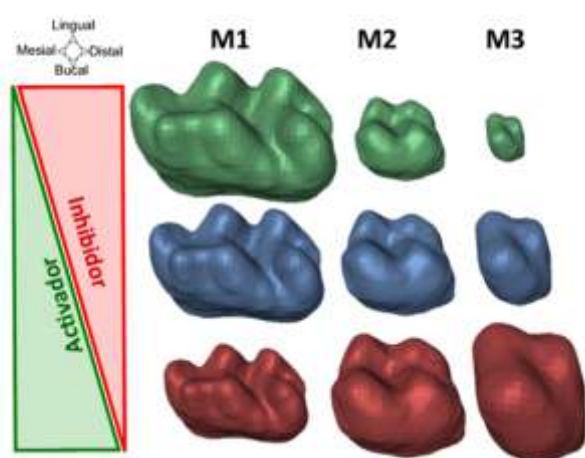
Comprender los mecanismos del desarrollo que subyacen a la generación de variación en los rasgos fenotípicos a escala evolutiva constituye uno de los principales objetivos de la biología evolutiva del desarrollo (1.). Una de las estructuras morfológicas más estudiadas dentro de este marco han sido los dientes, debido, entre otras características, a que se conserva un detallado registro fósil de su evolución, son relativamente simples en relación a otros órganos y pueden desarrollarse *in vitro*, lo que facilita los estudios experimentales (2, 3, 4, 5, entre otros). En este contexto, hace casi una década atrás, Kavanagh y colaboradores (6) presentaron un modelo mecanicista del desarrollo - generado mediante un modelo experimental y expresado matemáticamente- que permitiría dar cuenta de la variación en el tamaño relativo y el número de molares inferiores en escala inter-específica. El mismo, denominado modelo de cascada inhibitoria (MCI), se basó en el cultivo *in vitro* de gérmenes de primeros, segundos y terceros molares inferiores de embriones de ratón.

Kavanagh y colaboradores (6) mostraron que los primeros molares en desarrollarse ejercen un efecto inhibitorio sobre los subsecuentes molares, mientras que los tejidos mesenquimáticos circundantes tendrían un efecto activador. Esto es apoyado por análisis de expresión génica que muestran que los molares en formación presentan genes que codifican moléculas inhibitoras, tales como *Sostdc1*, *wise*, *Bmp3* y

*follistatin*, mientras el mesénquima expresa genes con reconocido efecto activador, tales como *Bmp4* y *ActivinbA*. En condiciones *in vitro*, el germen del primer molar (M1) presenta un crecimiento normal, mientras que el tiempo de formación y crecimiento del segundo molar (M2) se retrasa con respecto a lo observado *in vivo*, restableciéndose el crecimiento cuando el germen del M2 es separado del primer molar. Esto se debe a que en condiciones *in vitro* los tejidos mesenquimáticos no pueden generar el mismo efecto activador que en situaciones *in vivo*, sin embargo el efecto inhibitorio generado entre los molares continúa ejerciéndose. De esta manera, al separar los gérmenes dentales, el M2 deja de ser afectado por el efecto inhibitorio del M1 y así restablece su crecimiento normal. Estas observaciones sugieren el rol inhibitorio que ejerce el M1, que es apoyado además, por la presencia de moléculas con conocido efecto inhibitorio en los centros donde se formarán las futuras cúspides del primer molar.

El modelo de cascada inhibitoria propone que la proporción de activadores e inhibidores regulará el tiempo de formación y el crecimiento de los molares, dichas proporciones están controladas por factores ambientales (e. g. dieta) y por factores genéticos. En particular, el balance entre activación e inhibición generará molares de tamaño similar ( $M3=M2=M1$ ), mientras la reducción de la inhibición del M1 favorecerá la formación más temprana y el mayor desarrollo de los molares posteriores, teniendo el aumento del efecto inhibitorio un efecto contrario (Fig. 1). En este último caso, el modelo predice la agenesia del tercer molar (M3) cuando el tamaño del M2 se reduce al 50% del tamaño

del M1. La capacidad de predecir el tamaño relativo de los dientes molares conociendo sólo el tamaño de uno de los molares, a partir de las relaciones establecidas en el modelo, ha sido señalada como una de las ventajas más importantes del MCI, especialmente en estudios paleontológicos (7).



**Figura 1.** Cambios en el tamaño relativo de los molares inferiores asociados a la variación en la proporción de activadores/inhibidores. Los molares en verde muestran la variación en tamaño relativo esperada cuando la proporción activadores/inhibidores es pequeña, los molares rojos representa un incremento en esta proporción, mientras que los molares en azul ejemplifican el equilibrio entre moléculas activadoras e inhibidoras. M1: Molar 1; M2: Molar 2; M3: Molar 3

La formulación matemática del modelo plantea que el tamaño relativo de los molares inferiores es el resultado de una cascada inhibitoria a través de los molares que puede ser descripta de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$Y = 1 + [(a - i)/i](X - 1),$$

Donde Y es el área molar relativa a su posición, X representa la posición de los molares (es decir, 1, 2 o 3), a es el activador e i es el inhibidor. El término  $(a-i)/i$

representa la magnitud relativa de los activadores versus los inhibidores. Las áreas molares se derivan de la ecuación de acuerdo a la siguientes fórmulas:  $M1=1$ ,  $M2=a/i$  y  $M3=2a/i-1$ . A partir de estas fórmulas, se puede expresar la relación entre las proporciones  $M2/M1$  y  $M3/M1$  como  $M3/M1=2 (M2/M1)-1$ . Esto permite la comparación de la variación en los tamaños relativos observados con los valores predichos por el modelo.

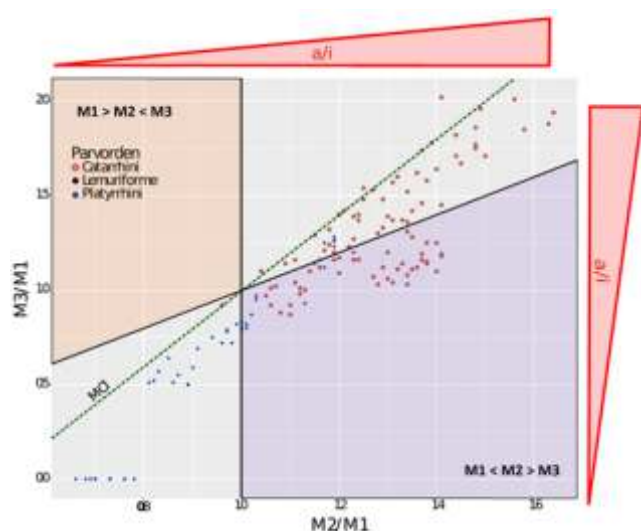
El MCI fue empleado para el estudio de la variación morfológica de los molares permanentes y deciduos - inferiores y superiores- así como premolares inferiores en diferentes taxa, entre ellos roedores, ungulados, primates y cánidos (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15). Asimismo, fue extendido para explicar la variación en otras estructuras anatómicas metaméricas tales como vértebras y falanges (16, 17). En particular, uno de los grupos más estudiados en el contexto de este modelo de desarrollo han sido los primates, tanto del Nuevo como del Viejo Mundo. En este trabajo revisamos los estudios realizados hasta el presente y discutimos las limitaciones del modelo para dar cuenta de la variación morfológica observada en el grupo, en particular para la agenesia del tercer molar y las proporciones de premolares y molares en clados particulares.

### Desarrollo y variación dental en primates

Los estudios sobre la dentición posterior inferior de primates catarrinos (Fig. 2) indican que, en líneas generales, las proporciones molares en estas especies se ajustan a las expectativas derivadas del MCI, a excepción de algunos taxa de cercopitecoideos y hominoideos fósiles en los cuales el tamaño relativo de la dentición posterior no puede explicarse únicamente

por la acción de activadores e inhibidores (18, 19, 20, 21). Schroer y Wood (18) analizaron especies actuales de cercopitecoideos y hominoideos, y especies fósiles asignables a los géneros *Homo*, *Paranthropus* y *Australopithecus*. La mayor parte de las especies estudiadas exhibió un patrón de variación caracterizado por el incremento en el tamaño molar en sentido mesio-distal ( $M1 < M2 < M3$ ), mientras que los hominoideos presentaron mayor similitud en el tamaño de los dos molares posteriores ( $M1 < M2 = M3$ ). Este último patrón sugiere una reducción de la proporción activadores/inhibidores actuando sobre los molares posteriores, lo que habría facilitado la reducción del M3 ampliamente documentada en los humanos modernos. Los autores extendieron la aplicación del MCI al triplete conformado por el cuarto premolar (P4) y los M1 y M2, sin embargo, se observó que las proporciones  $M1/P4$  y  $M2/P4$  no coinciden con las predicciones del modelo.

En un estudio posterior, Evans y colaboradores (21) estudiaron los molares permanentes y deciduos (dp3 y dp4) en poblaciones de humanos modernos y en varios géneros de hominoideos fósiles (i.e. *Paranthropus boisei*, *Australopithecus africanus*, *Ardipithecus ramidus*, *Australopithecus deyitherremeda*, *Homo floresiensis*, *Homo erectus*). En particular, evaluaron si la pieza dental que ocupa el lugar central de cada triplete (dp3 – dp4 – M1 / dp4 – M1 – M2 / M1 – M2 – M3) exhibía 1/3 del tamaño total del triplete, y si la variación en el tamaño relativo dentro de cada triplete presentaba un ajuste lineal consistente con el MCI. En general, se observó que en las poblaciones humanas el modelo ajusta mejor para el primer y tercer triplete, aumentando el tamaño en sentido mesio-distal en el primer triplete y decreciendo en el mismo sentido en el tercer triplete. En consecuencia, el segundo triplete exhibe un mayor tamaño del diente central. Los autores consideran que esta falta de ajuste se debe a una reversión de la cascada inhibitoria, es decir, al efecto de las moléculas inhibitorias que decrece desde el tercer premolar (P3) al M1 y se incrementa desde el M1 al M3. Por el contrario, en los hominoideos fósiles los dos primeros tripletes presentaron un buen grado de ajuste, mostrando un aumento en el tamaño molar en sentido mesio-distal, mientras que el tercero se caracterizó por un patrón de tamaños relativos que se aparta de lo esperado por el modelo ( $M1 < M2 > M3$ ). Asimismo, se observó que las especies de *Homo* presentan una fuerte asociación entre el tamaño del M1 y las proporciones de los molares, la cual podría vincularse a una reducción en el efecto activador de las células mesenquimáticas que resultaría en un M1 más reducido. En coincidencia con estos



**Figura 2.** Proporciones molares en 135 especies de primates fósiles y actuales, entre los cuales se encuentran representados los platirrininos (monos del Nuevo Mundo) y catarrinos (monos del Viejo Mundo), y un género representante del infraorden Lemuriforme. La línea punteada color verde indica las proporciones predichas por el Modelo de Cascada Inhibitoria, con pendiente= 2, e intercepto= -1. La región de color gris es consistente con lo esperado en el modelo, mientras que las regiones naranja y violeta están por fuera de lo esperado. M1: Molar 1; M2: Molar 2; M3: Molar 3; MCI: Modelo de Cascada Inhibitoria.

resultados, estudios previos realizados por nuestro grupo indican que la variación en las proporciones de los molares entre 27 poblaciones humanas fue concordante con las expectativas del MCI, observándose una reducción de tamaño en sentido mesio-distal y una asociación positiva entre el área total y las proporciones molares (20).

Los trabajos que evaluaron los alcances del modelo para explicar la variación molar en monos del Nuevo Mundo han encontrado, en líneas generales, buen grado de ajuste entre los datos relevados y las predicciones del mismo (22, 23). Bernal *et al.* (22) examinaron 38 especies de platirrinos y determinaron que el modelo lineal ajustado a las proporciones molares no difiere de los parámetros estimados para el MCI. La única excepción está dada por dos géneros de la familia Callitrichidae, *Saguinus* y *Callithrix*, los cuales presentan agenesia del tercer molar con un tamaño relativo del M2 respecto al M1 mayor al 50% predicho por el modelo. Es decir, en estos taxa no se alcanzó el nivel de inhibición relativo que de acuerdo al modelo es necesario para producir la ausencia del M3. Un patrón similar fue observado en un género fósil de Pitheciidae (*Xenothrix*), el cual presenta agenesia del M3 siendo el M2 más grande en proporción a lo sugerido por el MCI (19). De acuerdo a estos resultados, el MCI daría cuenta de la variación en las proporciones molares en los platirrinos, aunque contrariamente a lo planteado por Kavanagh y colaboradores (6), la variación en los parámetros incluidos en este modelo (proporción de activadores e inhibidores) no es suficiente para explicar la variación en el número de dientes.

Más recientemente, Scott (23) retoma lo propuesto por Bernal y colaboradores (22) con relación a la agenesia del M3 en la familia Callitrichidae. En particular, evalúa si la presencia del tercer molar en el género *Callimico* corresponde a una reversión en la evolución de Callitrichidae y discute si este proceso puede ser explicado por el MCI. Según el autor, el ancestro común de la familia Callitrichidae exhibía agenesia del M3, y por lo tanto, la presencia de este molar en *Callimico* sería un carácter derivado. Dado que los integrantes de este género exhiben un mayor tamaño relativo del M2 con respecto a los otros miembros de la familia, Scott (23) propone que la re-adquisición del M3 podría ser el resultado de una presión selectiva vinculada a un tipo de dieta que habría favorecido el incremento de tamaño de la superficie oclusal de los molares. De acuerdo al MCI, esto sería alcanzado mediante una reducción del efecto inhibitorio, lo que a su vez habría favorecido el incremento en el número de molares.

#### **Diálogo entre los datos y el modelo**

Los trabajos expuestos más arriba indican que el MCI presenta algunas limitaciones para explicar la variación de la morfología dental en los primates ya que las proporciones molares de algunos clados no siguen la tendencia lineal descrita por el modelo. Recientemente se han identificado relaciones no lineales en el desarrollo de la dentición posterior, incluyendo premolares y molares, que requieren modificaciones de la formulación original del modelo (21). Asimismo, se observó que el modelo no es generalizable a otras piezas de la dentición posterior como los premolares permanentes y deciduos, y que no permite predecir la agenesia del M3 (18, 21). Cabe notar que el MCI fue

desarrollado a partir de roedores, los que se caracterizan por presentar una dentición altamente derivada -en relación a los primates- que carece de caninos, premolares y de dentición decidua (24). En este sentido, los estudios aquí discutidos han extendido acríticamente el modelo para explicar la variación en los premolares sin tomar en consideración los tiempos y la secuencia de formación dental. A su vez, la falta de ajuste de algunas especies de primates al MCI puede estar relacionada a diferencias en los procesos de formación de los molares entre esas especies y el grupo de roedores específicos en los que se basa el modelo. La información disponible sobre el desarrollo dental en especies primates es limitada y se centra principalmente en la secuencia de calcificación y erupción, debido a las dificultades para obtener muestras de especímenes en periodos prenatales en los que sería observable el patrón de formación inicial (estadios de la odontogénesis de yema, casquete y campana). En los monos del Viejo Mundo la secuencia de mineralización es relativamente constante y se ajusta al siguiente patrón: dp3, dp4 para la dentición decidua y M1, P3, (P4/M2), M3 para la dentición permanente (25). Esto podría dar cuenta de la falta de ajuste observada por Schroer y Wood (18) para el triplete P4, M1 y M2 ya que el molar central ejercería su efecto inhibitorio simultáneamente sobre los otros componentes del triplete. Con respecto a los tripletes que incluyen a los molares deciduos es necesario tener en cuenta que los datos para poblaciones humanas indican que la formación inicial del M1 ocurre cuando ha comenzado la calcificación de los molares deciduos, y la del M2 cuando estos ya se encuentran en erupción y se

ha completado la formación de su corona y raíz. Con base en estas consideraciones, resulta claro que la aplicación del modelo a otras piezas de la dentición posterior permanente y decidua requiere la evaluación de los lapsos temporales en los que se mantiene el efecto inhibitorio de unos dientes sobre otros. Es decir, si la inhibición sólo se produce de manera directa entre dientes que exhiben un solapamiento temporal en su desarrollo o si el efecto inhibitorio perdura aun cuando el tejido dental ya se encuentra calcificado.

En relación con la agenesia del M3 se observa que los cambios en la proporción de activadores/inhibidores no permiten explicar la reducción en el número de dientes molares ya que en los casos analizados el tamaño relativo del M2 fue superior al umbral predicho por el MCI (22, 19). Es decir, otros mecanismos que regulan el desarrollo dental estarían involucrados en la variación en el número de dientes. En particular, diversos estudios experimentales sugieren que el mesénquima tendría un rol importante en este sentido y han señalado que el número de células mesenquimáticas presentes en el inicio de la odontogénesis tiene una fuerte influencia en la regulación de la cantidad de piezas dentales (26) y que es el mesénquima el responsable de la agenesia de premolares en el diastema de los roedores (27).

Los trabajos revisados aquí muestran que el MCI basado principalmente en los efectos de moléculas activadoras e inhibitoras resulta limitado para dar cuenta de la variación en la dentición posterior presente en los primates. En este sentido, los estudios que siguieron a la publicación original de Kavanagh y colaboradores (6) se orientaron a coleccionar evidencia

empírica para evaluar en qué medida la variación dental en los primates podría ser generada por un mecanismo del desarrollo simple y único. Los datos disponibles, en particular aquellos que no concuerdan con las expectativas del MCI, plantean la necesidad de reformular el abordaje a este problema. Recientemente, Hlusko y colaboradores (24) han sugerido desestimar el empleo de modelos roedores debido a las diferencias que presentan con respecto a la dentición de los primates. Estos autores proponen que una aproximación que combina los análisis de la genética cuantitativa con estudios anatómicos en primates resulta la alternativa más adecuada para conocer los mecanismos genéticos que influyen en la variación morfológica dental. Sin embargo, el empleo de esta aproximación con base en el marco conceptual de la teoría sintética de la evolución retoma una perspectiva ampliamente cuestionada que asume una relación directa entre genotipo y fenotipo (28, 29), y que por lo tanto, no permite comprender los mecanismos del desarrollo que producen los rasgos fenotípicos y su rol en el cambio evolutivo.

En síntesis, una perspectiva que contribuya a esclarecer los mecanismos del desarrollo involucrados en la generación de variación en el tamaño relativo y el número de dientes en los primates debe partir de considerar que la morfología es el resultado de interacciones complejas entre factores genéticos y ambientales modulados por procesos del desarrollo recíprocos, y de reconocer el rol del desarrollo en la evolución fenotípica (30, 31). Por un lado, se requieren estudios a escala inter-específica que exploren la morfología dental de los primates en un contexto

filogenético explícito a fin de obtener una descripción exhaustiva del patrón de variación en el clado. Por otro lado, es necesario ampliar los modelos para incorporar nuevos parámetros del desarrollo con una función conocida en la regulación del tamaño y número de dientes, y explorar la variabilidad morfológica que podría ser generada por la modificación de tales parámetros utilizando simulaciones computacionales. En este sentido, a partir de estudios experimentales se ha demostrado que el incremento del número células mesenquimáticas presentes al inicio de la odontogénesis resulta en un aumento en el número de dientes, mientras que el tamaño dental no es afectado (26). Esto sugiere que distintos mecanismos estarían involucrados en la regulación del número y tamaño de los molares. Asimismo, diversos trabajos en primates han planteado que el tamaño maxilar disponible limitaría el número de dientes que se desarrollan en la arcada dental (32, 33, 34). La integración de estas líneas de evidencia permitirá evaluar hipótesis alternativas sobre los cambios en los mecanismos del desarrollo que habrían dado origen a la diversidad morfológica dental durante la evolución de los primates.

#### **Agradecimientos**

Este trabajo fue realizado con el apoyo de la Universidad Nacional de La Plata (PI 792 y 787), el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas y la Agencia de Promoción Científica y Tecnológica (PICT 2134 y PICT 1810). A Ivan Perez por sus comentarios.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hall BK(2003)Evo-Devo: evolutionary developmental mechanisms. *Int J Dev Biol* 47:491-495.
2. Plikus MV, Zeichner-David M, Mayer JA, Reyna J, Bringas P, Thewissen JG, Snead ML, Chai Y, ChuongCM(2005) Morphoregulation of teeth: modulating the number, size, shape and differentiation by tuning Bmp activity. *EvolDev* 7:440-457.
3. Ahn Y, Sanderson BW, Klein OD, Krumlauf R (2010) Inhibition of Wnt signaling by Wise (Sostdc1) and negative feedback from Shh controls tooth number and patterning. *Development* 137:3221-3231.
4. Salazar-Ciudad I, Jernvall J (2010)A computational model of teeth and the developmental origins of morphological variation. *Nature* 464:583-586.
5. Cho SW, Sungwook K, Woolley TE, Leel MJ, Baker RE, Kiml EJ, Shin JS, Tickle C, Maini PK, Jungl HS (2011) Interactions between Shh, Sostdc1 and Wnt signaling and a new feedback loop for spatial patterning of the teeth. *Development* 138:1807-1816.
6. Kavanagh KD, Evans AR, JernvallJ(2007) Predicting evolutionary patterns of mammalian teeth from development. *Nature* 449:427-432.
7. Gómez-Robles A (2016) Palaeoanthropology: what teeth tell us. *Nature* 530:425-426.
8. Polly PD (2007) Evolutionary biology: development with a bite. *Nature* 449:413-415.
9. Renvoisé E, Evans AR, Jebrane A, Labruère C, LaffontR, Montuire S (2009) Evolution of mammal tooth patterns: new insights from a developmental prediction model. *Evolution* 63(5):1327-1340.
10. Sanchez-Villagra MR(2010) Suture closure as a paradigm to study late growth in Recent and fossil mammals: a case study with giant deer and dwarf deer skulls. *J VertebrPaleontol* 30(6):1895-1898.
11. Labonne G, Laffont R, Renvoise E, Jebrane A, Labruere C, Chateau-Smith C, Navarro N, Montuire S (2012) When less means more: evolutionary and developmental hypotheses in rodent molars. *J EvolBiol* 25(10)2102-2111.
12. Wilson LAB, Madden RH, Kay RF, Sánchez-Villagra MR (2012) Testing a developmental model in the fossil record: Molar proportions in South American ungulates. *Paleobiology* 38:308-321.
13. Asahara M (2013) Unique inhibitory cascade pattern of molars in canids contributing to their potential to evolutionary plasticity of diet. *EcolEvol* 3:278-285.
14. Halliday TJD, GoswamiA(2013) Testing the inhibitory cascade model in Mesozoic and Cenozoic mammalian forms. *BMC EvolBiol* 13:79-90.
15. Morita W, Morimoto N, Ohshima H(2016) Exploring metamer variation in human molars: a morphological study using morphometric mapping. *J Anat. Enpresa*.
16. Kavanagh KD, Shoval O, Winslow BB, Alon U, Leary BP, Kan A, Tabin CJ (2013) Developmental bias in the evolution of phalanges. *ProcNatlAcadSci USA* 110(45): 18190-18195.
17. Young NM, Winslow B, Takkellapati S, Kavanagh K (2015) Shared rules of development predict patterns of evolution in vertebrate segmentation. *Nature* 6:6690-6697.
18. Schroer K, Wood B (2014) Modeling the dental development of fossil hominins through the inhibitory cascade. *J Anat* 226:150-162.
19. Carter KE, Worthington S (2016) The evolution of anthropoid molar proportions. *BMC EvolBiol* 16:110-128.
20. D'Addona LA, Gonzalez PN, Bernal V (2016) Variabilidad de las proporciones molares en poblaciones humanas: un abordaje empleando modelos del desarrollo y experimentales. *Rev Arg Antrop Biol* 18(1) En prensa.
21. Evans AR, Daly ES, Catlett KK, Paul KS, King SJ, Skinner MM, Nesse HP, Hublin JJ, Townsend GC, Schwartz GT, Jernvall J (2016) A simple rule governs the evolution and development of hominin tooth size. *Nature* 530: 477-493.
22. Bernal V, Gonzalez PN, Perez SI (2013) Developmental processes, evolvability and dental diversification of new world monkeys. *J EvolBiol* 40: 532-541.
23. Scott JE (2015) Lost and found: The third molars of *Callimico goeldii* and the evolution of the callitrichine postcanine dentition. *J Hum Evol* 83: 65-73.
24. Hlusko LJ, Schmitta CA, Monson TA, Brasila MF, Mahaney MC (2016) The integration of quantitative genetics, paleontology, and neontology reveals genetic underpinnings of primate dental evolution. *ProcNatlAcadSci USA*. Enpresa.
25. Swindler DR (2002) Primate dentition. An introduction to the teeth of non-human primates. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom.
26. Cai J, Cho SW, Kim JY, Lee MJ, Cha YG, Jung HS (2007) Patterning the size and number of tooth and its cusps. *Dev Biol* 304:499-507.
27. Yuan GH, Zhang L, Zhang YD, Fan MW, Bian Z, Chen Z (2008) Mesenchyme is responsible for tooth suppression in the mouse lower diastema. *J Dent Res* 87(4):386-390.
28. Hallgrímsson B, Jamniczky H, Young NM, Rolian C, Parsons TE, Boughner JC, Marcucio RS (2009) Deciphering the palimpsest: studying the relationship between morphological integration and phenotypic covariation. *Evol Biol* 36:355-376
29. Houle D, Govindaraju DR, Omholt S(2010) Phenomics: the next challenge. *Nat Rev Genet* 11:855-866
30. Arthur W (2004) The effect of development on the direction of evolution: toward a twenty-first century consensus. *EvolDev* 6(4):282-288
31. Hendrikse JL, Parsons TE, Hallgrímsson B (2007) Evolvability as the proper focus of evolutionary developmental biology. *EvolDev* 9(4):393-401
32. Boughner JC, Dean MC (2004) Does space in the jaw influence the timing of molar crown initiation? A model using baboons (*Papio anubis*) and great apes (*Pan troglodytes*, *Pan paniscus*). *J Hum Evol* 46:255-277.
33. Ribeiro MM, De Andrade SC, De Souza AP, Line SRP (2013) The role of modularity in the evolution of primate postcanine dental formula: integrating jaw space with patterns of dentition. *Anat Rec* 296:622-629
34. Bertl MH, Bertl K, Wagner M, Gahleitner A, Stavropoulos A, Ulm C, Mitteroecker P (2016) Second premolar agenesis is associated with mandibular form: a geometric morphometric analysis of mandibular cross-sections. *Int J Oral Sci.* 8: 254-260.