

Embryonic development of the first mandibular molar of the *Mus musculus* mouse swiss albino strain

Jhon Aymer Díaz
Universidad del Valle

Paola Andrea Sánchez
Universidad del Valle

Carlos Mejía
Universidad del Valle

Received: October 31, 2014

Accepted: May 4, 2015

Pag. 11-24

Abstract

Aim: Describing the embryonic development of the first mandibular molar in the mouse *Mus musculus* of the Swiss albino strain.

Materials and methods: Observational descriptive study of the embryonic development of the mandibular first molar of 22 embryos of mouse *Mus musculus* Swiss albino strain obtained from the Vivarium of School of Health at Universidad del Valle, aged between eighth and tenth week. The samples were fixed in Bouin solution for 24 hours, embedded in paraffin for obtain sagittal and coronal cuts to 4 microns, and finally stained with hematoxylin-eosin to be analyzed through an optical light microscope.

Results: The process of dental morphogenesis was described from different embryonic stages (E) and it's corresponding with Theiler stages (TS), and observed that the development of the first lower molar begins from the first thickening of the dental lamina in E12; developing tooth bud stage was observed in E12.5; cap stage was observed in dental at E13.5 and E14; and finally dental bell stage was identified in E14.5

Conclusion: According to reports from the previous literature on embryonic development of the first lower molar mouse *Mus musculus* Swiss albino strain at the Vivarium of the School of Health at Universidad del Valle, tooth morphogenesis occurs earlier in parallel to stages of embrionic development.

Keywords: Mouse *Mus musculus*, developmental biology, Theiler stages, dental morphogenesis, first mandibular molar.

Desarrollo embrionario del primer molar mandibular del ratón *Mus musculus* cepa albino suizo

Resumen

Objetivo: Describir el desarrollo embrionario del primer molar mandibular del ratón *Mus musculus* de la cepa albino suizo.

Materiales y métodos: Estudio observacional de tipo descriptivo sobre el desarrollo embrionario del primer molar mandibular de 22 embriones de ratón *Mus musculus* cepa albino suizo obtenidos del Bioterio de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, con edades comprendidas entre E10.5 y E18. Los especímenes fueron fijados en solución de Bouin durante 24 horas, incluidas en parafina para obtener cortes sagitales y coroneles a 4 micras, y finalmente teñidas con hematoxilina-eosina para ser analizadas a través de un microscopio óptico de luz.

Resultados: Se realizó la descripción del proceso de morfogénesis dental a partir de los diferentes estadios embrionarios (E) y su respectiva correspondencia con los estadios de Theiler (TS), observando que el desarrollo del primer molar inferior se inicia en E12 a partir de los primeros engrosamientos de la lámina dental. En E12.5 se observa el desarrollo de estadio en yema dental. En E13.5 y E14 se observa el estadio en casquete dental. Finalmente, en E14.5 se identifica el estadio en campana dental.

Conclusiones: Según reportes tomados de la literatura previa sobre el desarrollo embrionario del primer molar mandibular del ratón *Mus musculus* cepa albino suizo del Bioterio de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, la morfogénesis dental es más temprana en paralelo a los estadios del desarrollo embrionario.

Palabras clave: Ratón *Mus musculus*, biología del desarrollo, estadios Theiler, morfogénesis dental, primer molar mandibular.

1 Introducción

Los dientes se desarrollan como apéndices ectodérmicos en los embriones de los vertebrados de manera muy similar al desarrollo morfo-genético de otras estructuras ectodérmicas como pelos y glándulas, es decir, a partir de interacciones entre el ectodermo y el mesénquima como mecanismo central de regulación [1, 2].

Al revisar la literatura especializada, la mayoría de los estudios sobre morfogénesis dental se han llevado cabo en ratones *Mus musculus*, ya que son el biomodelo de elección en embriología comparada para investigar el desarrollo de los dientes de los mamíferos, debido a su alimentación, su actividad reproductiva (de 2 a 14 meses), a la posibilidad de manipulación genética y por presentar un período corto de gestación de 18 a 21 días [3].

En los ratones, el desarrollo de la dentición se ha descrito a partir de una secuencia de eventos que empiezan con la determinación regional de la dentición en su conjunto y con la determinación de las subregiones de las clases de dientes (incisivos y molares) [4]. Estas clases de dientes se encuentran separadas por una zona edéntula o diastema, la cual presenta tres gérmenes dentarios que llegan hasta el estadio de yema y que posteriormente sufren apoptosis [6-9]. Sin embargo, son los molares como clase, los dientes que por su tamaño y formación radicular son tenidos en cuenta en los estudios sobre morfogénesis dental debido fundamentalmente a que, en los roedores, los incisivos crecen continuamente a lo largo de toda su vida [10].

El desarrollo dental, la morfogénesis dental o la odontogénesis, ha sido considerado como uno de los modelos evolutivos y embrionarios más interesantes, susceptible de ser estudiado por las interacciones entre dos tejidos embrionarios como son el ectodermo y el mesénquima (3,11-13), los cuales constituyen una serie de estructuras embrionarias que, independiente de su morfología o identidad morfo-funcional, pasan a través de las mismas etapas de desarrollo (organogénesis) y se componen de los mismos tejidos (histogénesis) [9].

1.1 Odontogénesis

Corresponde a un proceso embrionario complejo y coordinado que describe el desarrollo de los dientes. En este proceso morfo-genético participan dos tejidos embrionarios: el epitelio ectodérmico, que origina el esmalte y el ectomesénquima, que forma el complejo dentino-pulpar y el aparato de sustentación a partir del cemento, el ligamento periodontal

y el hueso alveolar [15-18]. Para la formación de los dientes u organogénesis, se han descrito tres etapas: la iniciación, en la cual un conjunto de células reciben e interpretan información posicional para iniciar la formación de un órgano en el lugar y momento correctos; la morfogénesis, durante la cual las células forman el esbozo embrionario de un órgano; y la diferenciación, en la que las células forman las estructuras específicas de ese órgano [19-21]. El papel inductor de este proceso ocurre en la iniciación y está a cargo del ectomesénquima, denominado así por derivar del mesénquima cefálico del embrión y de las células de la cresta neural [22]. A continuación y durante la morfogénesis, se presenta la diferenciación de la lámina dental o listón dentario a partir del ectodermo que tapiza la cavidad bucal primitiva o estomodeo. Posteriormente, los gérmenes dentarios se diferencian en la lámina dental y pasan por una serie de etapas que de acuerdo a su forma se han descrito como estadio de brote macizo (o yema); estadio de casquete (o caperuza); estadio de campana y estadio de folículo dentario (terminal o maduro) [23]. La dinámica de la transición del estadio de yema al estadio de casquete se ha descrito en detalle a través de la formación de los molares de los ratones [3].

De esta forma, la lámina dental que se constituye en la proliferación y engrosamiento del ectodermo del estomodeo, adopta una forma de banda en herradura que se desplaza en el interior del mesénquima subyacente para dar lugar a una serie de yemas dentarias que se corresponden cada una con la formación de un diente [24]. La parte interna de las yemas se curva sobre el mesénquima adquiriendo la forma de caperuza o casquete. En este estado se puede diferenciar el órgano del esmalte procedente del ectodermo, la papila dental y el folículo dental, estos últimos de origen mesodérmico. En el órgano del esmalte se pueden observar cuatro capas: el epitelio dental externo, el retículo estrellado, el estrato intermedio y el epitelio dental interno. Luego, en el estadio de campana las células del epitelio dental interno evolucionan a pre-ameloblastos y posteriormente a ameloblastos, los cuales se encargan de secretar el esmalte dentario. El estímulo de los pre-ameloblastos sobre las células de la papila dental más próximas al epitelio dental interno dan lugar a la diferenciación de las mismas en pre-odontoblastos, los cuales una vez se diferencien a odontoblastos se encargan de secretar la dentina. Cuando finaliza la formación del esmalte, el asa cervical constituido por la unión del epitelio externo y el epitelio interno prolifera y penetra en el mesénquima formando la vaina epitelial de Hertwing, la cual regula el depósito de dentina radicular que engloba las células de la papila dental que a su vez constituirán la pulpa dental. Asimismo, las células mesenquimatosas que contactan con la vaina de Hertwing se diferenciarán en cementoblastos y las fibras de colágeno darán lugar a las fibras del ligamento periodontal [24].

En los ratones, desde el día E12.5 hasta E16.5 (TS21 a TS25) se desarrollan las etapas de yema, casquete y campana. Desde el día 16.5 hasta 17.5 (TS25 a TS26) la capa externa de células de la papila dental se diferencia para formar odontoblastos. De esta manera, una vez formado el órgano del esmalte, se da inicio a la formación de pre-dentina, dentina y esmalte dental (una vez). En el día E13.5 (TS22), los primordios del incisivo y del primer molar están bien delimitados, pero solo hasta el día 15.5 (TS24), los centros de osificación del maxilar y la mandíbula que rodean la base de los primordios de los incisivos y molares son visibles [25].

Si bien, se ha identificado que en los ratones *Mus musculus* el desarrollo del primero molar mandibular inicia en el día 11, 0 post-coito, la etapa yema se alcanza el día 13,5 y la etapa casquete el día 14,0 [26]. Este estudio tiene como propósito describir el desarrollo embrionario del primer molar inferior del ratón *Mus musculus* de la cepa albino suizo que se produce en el Bioterio de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle (Cali, Colombia).

2 Materiales y métodos

Este es un estudio observacional de tipo descriptivo que determinó el desarrollo embrionario del primer molar inferior en preparaciones histológicas a 4X y 10X teñidas con hematoxilina-eosina, obtenidas de 24 embriones de ratón *Mus musculus* cepa Albino Suizo. Cabe anotar que el estudio fue avalado por el Comité de Ética en Animales de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle (Acta No.CI 1651)

2.1 Manejo de la muestra

Se emplearon 40 hembras y 5 machos de ratón *Mus musculus* cepa Albino Suizo del Bioterio de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle (Cali, Colombia) para ser apareados. En todo momento las condiciones ambientales fueron controladas (humedad relativa, temperatura ambiente, iluminación, alimentación e hidratación *ad libitum*). La aparición del tapón vaginal fue considerado como día E0 y a partir de allí se contaron los días para cada estadio E. La gestación fue interrumpida con la eutanasia de la hembra desde el día E10.5, y desde allí cada 12 horas hasta el día E18 (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de la muestra.

Estadio post tapón vaginal	Número de hembras	Número de embriones
E10.5	1	9
E11	1	9
E11.5	1	7
E12	1	15
E13	1	16
E13.5	1	20
E14	1	12
E14.5	1	17
E15	1	16
E15.5	1	17
E16	1	19
E16.5	1	19
E17	1	15
E17.5	1	15
E18	1	17

Para el procedimiento de eutanasia se utilizó lidocaína al 2% vía de administración intraperitoneal [27, 28]. La dosis de anestesia del animal varió dependiendo del peso para evitar paro cardíaco y necrosis de tejidos, entre 0.4 mg de anestésico para hembras en estados E iniciales (E10-E13), de 0.6 mg a estadios entre (E13.5-E15.5) y de 0.75mg a estadios finales (E16-E18).

Inmediatamente, se procedió a perfundir a las hembras, inicialmente con 40 ml de solución salina al 37% y posteriormente con 30 ml de formol bufferado. Luego se procedió con la disección de los embriones, los cuales fueron fijados individualmente con solución de Bouin por 24 horas. Posteriormente los embriones fueron pasados por alcohol al 70% con recambio cada 24 horas durante 5 días, hasta eliminar por completo el ácido pícrico de las muestras [27, 28]. Finalmente, los embriones se pasaron por solución descalcificadora de Tamayo de 24 a 48 horas y por buffer fosfato durante otras 24 horas para dar inicio a la técnica histológica.

2.2 Técnica histológica

Los embriones fueron procesados y deshidratados en una serie de alcoholes (70%, 80%, 95%, 95%, 100%, 100%, 100%, 100%) aclarados en xilol y fijados en parafina. Posteriormente fueron cortados en sentido sagital y coronal a 4 micras en micrótomo de tejidos blandos, montados en portaobjetos de vidrio de banda mate de 27x76 y finalmente teñidos con hematoxilina-eosina [27, 28]. Las muestras fueron observadas, analizadas y fotografiadas a través de un microscopio óptico de luz *Olimpus 2240®* a 4X y 10X con una cámara *Nikon Coolpix P60000®* adaptada a uno de los oculares.

3 Resultados

Considerando que en este estudio el inicio gestacional E0 fue considerado como el momento en el que se identificó el tapón vaginal en las hembras, el proceso embrionario de odontogénesis del primer molar mandibular se pudo identificar desde el estadio E12 a partir de los primeros engrosamientos de la lámina dental. En E12.5 se observó la aparición del estadio yema. Entre E13.5 y E14, se observó el estadio de casquete y en E14.5 se observó el estadio de campana. Los resultados del análisis morfológico fueron tabulados por estadios embrionarios, corte, células, tejidos y estructuras embrionarias (Tabla 2; Figuras 1 y 2).

Tabla 2. Análisis morfológico por estadios embrionarios (E).

Estadio	Corte	Células	Tejidos	Estructuras embrionarias
E11.5	Sagital	Mesenquimatosas	Mesenquimal	Primero, segundo y tercero arcos branquiales, primera y segunda hendidura branquial placoda óptica y placoda olfatoria
E12	Sagital	Epiteliales planas	Epitelio plano estratificado sin especialización	Lamina dental
E12.5	Coronal	Epiteliales cilíndricas en la periferia, epiteliales poligonales en el centro, epiteliales planas	Epitelio cilíndrico simple, epitelio plano estratificado sin especialización	lamina dental, estadio de yema
	Sagital			
E13	Coronal	Epiteliales cilíndricas en la periferia, epiteliales poligonales en el centro, epiteliales planas, condroblastos, condrocitos	Epitelio cilíndrico simple, epitelio plano estratificado sin especialización, cartilaginoso	lamina dental, estadio de yema, cartílago de Meckel
	Sagital			
E13.5	Coronal	Epiteliales cubicas bajas, epiteliales cilíndricas bajas, epiteliales planas, mesenquimatosas, condroblastos, condrocitos	Epitelio cubico simple, epitelio cilíndrico simple, epitelio estratificado plano sin especialización, cartílago	lamina dental, estadio casquete temprano, órgano del esmalte (epitelio externo, epitelio interno, retículo estrellado), papila dentaria, cartílago de Meckel
	Sagital			

Estadio	Corte	Células	Tejidos	Estructuras embrinarias
E13.5	Coronal	Epiteliales cubicas bajas, epiteliales cilíndricas bajas, epiteliales planas, mesenquimatosas, condroblastos, condrocitos	Epitelio cubico simple, epitelio cilíndrico simple, epitelio estratificado plano sin especialización, cartílago	lamina dental, estadio casquete temprano, órgano del esmalte (epitelio externo, epitelio interno, retículo estrellado), papila dentaria, cartílago de Meckel
	Sagital			
E14	Coronal	Epiteliales cubicas bajas, epiteliales cilíndricas bajas, epiteliales planas, mesenquimatosas, fibroblastos, condroblastos, condrocitos, osteoblastos, osteocitos	Epitelio cubico simple, epitelio cilíndrico simple, epitelio estratificado plano sin especialización, cartílago, óseo	Lamina dental, estadio casquete, órgano del esmalte (epitelio externo, epitelio interno, retículo estrellado), papila dentaria, cartílago de Meckel, trabéculas óseas
	Sagital			
E14.5	Coronal	Epiteliales cubicas bajas, epiteliales cilíndricas bajas, epiteliales planas, mesenquimatosas, fibroblastos, condroblastos, condrocitos, osteoblastos, osteocitos	Epitelio cubico simple, epitelio cilíndrico simple, epitelio estratificado plano sin especialización, cartílago, óseo	Lamina dental, estadio casquete, órgano del esmalte (epitelio externo, epitelio interno, retículo estrellado), papila dentaria, cartílago de Meckel, trabéculas óseas
	Sagital			
E15	Coronal	Epiteliales cubicas bajas, epiteliales cilíndricas bajas, epiteliales planas, mesenquimatosas, fibroblastos, condroblastos, condrocitos, osteoblastos, osteocitos	Epitelio cubico simple, epitelio cilíndrico simple, epitelio estratificado plano sin especialización, cartílago, óseo	Lámina dental, estadio campana, órgano del esmalte (epitelio externo, epitelio interno, retículo estrellado, estrato intermedio) papila dentaria y saco dentario, trabéculas óseas, cartílago de Meckel
	Sagital			
E15.5	Coronal	Epiteliales cubicas bajas, epiteliales cilíndricas bajas, epiteliales planas, mesenquimatosas, fibroblastos, condroblastos, condrocitos, osteoblastos, osteocitos	Epitelio cubico simple, epitelio cilíndrico simple, epitelio estratificado plano sin especialización, cartílago, óseo	Lámina dental, estadio campana, órgano del esmalte (epitelio externo, epitelio interno, retículo estrellado, estrato intermedio) papila dentaria y saco dentario, trabéculas óseas, cartílago de Meckel
E16	Coronal	Epiteliales cubicas bajas, epiteliales cilíndricas bajas, epiteliales planas, mesenquimatosas, fibroblastos, condroblastos, condrocitos, osteoblastos, osteocitos	Epitelio cubico simple, epitelio cilíndrico simple, epitelio estratificado plano sin especialización, cartílago, óseo	Lámina dental, estadio campana, órgano del esmalte (epitelio externo, epitelio interno, retículo estrellado, estrato intermedio) papila dentaria y saco dentario, trabéculas óseas, cartílago de Meckel

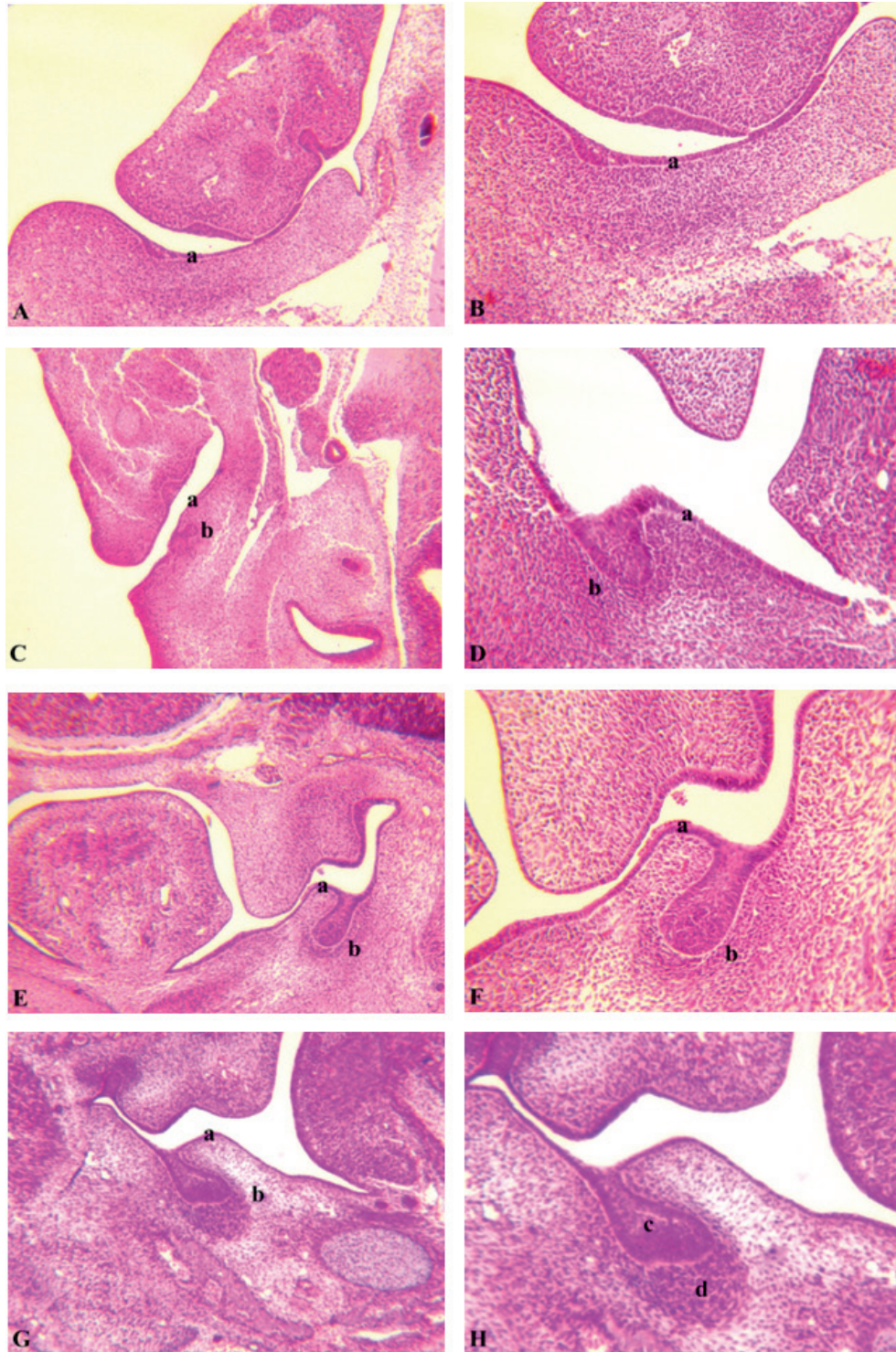


Figura 1. Fotografías de preparaciones histológicas teñidas con hematoxilina-eosina de embriones de ratón *Mus musculus* observados a 4X (columna izquierda) y 10X (columna derecha). A y B. Corte sagital de embrión en E12: a. Lámina dental; C y D. Corte coronal de embrión en E12: a. Lámina dental, b. Estadio de yema; E y F. Corte coronal de embrión en E13: a. Lámina dental, b. Estadio de yema; G y H. Corte coronal de embrión en E13.5: a. Lámina dental, b. Estadio casquete temprano, c. Órgano del esmalte, d. Papila dentaria.

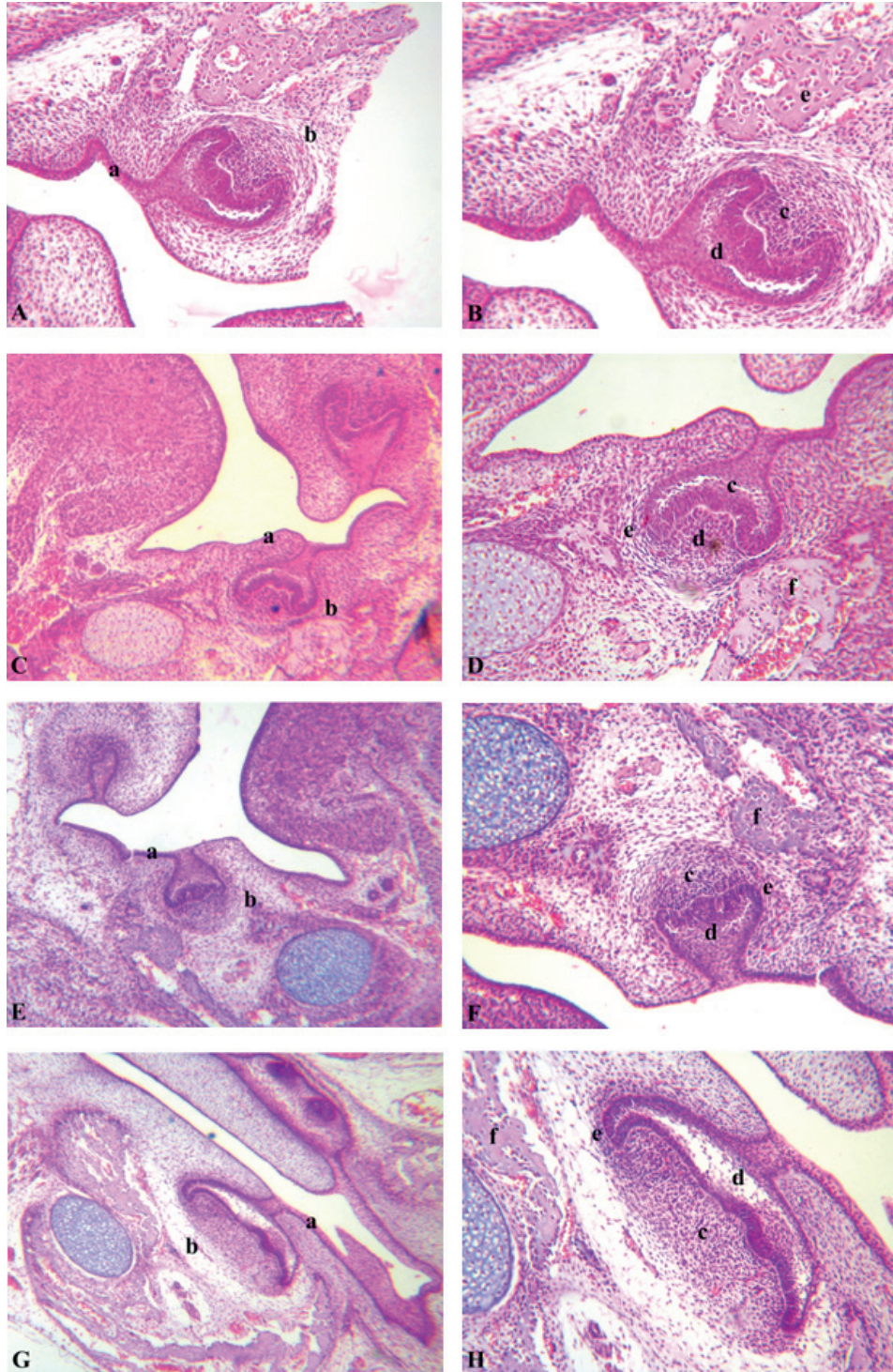


Figura 2. Fotografías de preparaciones histológicas teñidas con hematoxilina-eosina de embriones de ratón *Mus musculus* observados a 4X (columna izquierda) y 10X (columna derecha). A y B. Corte coronal de embrión en E14.5: a. Lámina dental, b. Estadio de casquete, c. Órgano del esmalte, d. Papila dentaria, e. Trabéculas óseas; C y D. Corte coronal de embrión en E15: a. Lámina dental, b. Estadio de campana, c. Órgano del esmalte, d. Papila dentaria, e. Saco dentario, f. Trabéculas óseas; E y F. Corte coronal de embrión en E15.5: a. Lámina dental, b. Estadio de campana, c. Órgano del esmalte, d. Papila dentaria, e. Saco dentario, f. Trabéculas óseas; G y H. Corte sagital de embrión en E16: a. Lámina dental, b. Estadio de campana, c. Órgano del esmalte, d. Papila dentaria, e. Saco dentario, f. Trabéculas óseas.

Asimismo, se comparó la descripción histológica de la odontogénesis del primer molar mandibular con los estadios de Theiler (TS), los cuales manifiestan el momento de aparición de cada tejido, lo que permite establecer parámetros de embriología comparada entre diferentes especies, razón por la cual en este estudio se realizó la clasificación de estructuras embrionarias de la odontogénesis de acuerdo al estadio E correlacionado con el estadio TS previamente establecido (Tabla 3).

Tabla 3. Homologación de los estadios de Theiler (TS) con los estadios embrionarios (E).

TS	20	21	22	23
E	11,5	12	13,5	15

De esta forma, la aparición del primer y segundo arco branquial en TS20 fue equivalente al estadio E11.5; la aparición de la lámina dental, del estadio de yema y del cartilago de Meckel en TS21 fue equivalente al estadio E13; la aparición del estadio de casquete (identificado por el desarrollo de la papila dental) en TS22 fue equivalente al estadio E13.5; y la aparición del estadio de campana (identificado por la aparición del estrato intermedio) fue equivalente al estadio E15.

4 Discusión

De acuerdo a los diferentes reportes, el primer molar mandibular se desarrolla en cuatro o cinco días entre los estadios E11 y E15 del desarrollo prenatal en el ratón, a partir de cuatro etapas morfo-genéticas: aparición de la lámina dentaria, estadio de yema, estadio de casquete y estadio de campana. Estas etapas se desarrollan a través de cinco fenómenos: el crecimiento del germen del diente, el desarrollo del asa cervical, la histogénesis del órgano del esmalte, el plegamiento de la unión epitelio-mesenquimal asociada con la formación de las cúspides, y el cambio de la heterogeneidad celular en el mesénquima [29]. Sin embargo, al contrastar dichos reportes con los resultados de este estudio, es posible determinar que los estadios de desarrollo (E) y los estadios de Theyler (TS) difieren en el tiempo en que ocurren.

Gaete *et al* (7) describieron el desarrollo del primer molar mandibular en ratones *Mus musculus* de la cepa ICR/JCL, encontrando que la proliferación de la lámina dental comenzó en el día E12.5, el estadio yema entre los días E13.5 y E14.5, el estadio casquete entre los días E14.5 y E16.5 y el estadio campana temprana en el día E17.5. Estos resultados demuestran que la odontogénesis en este estudio es más temprana, y siendo que la gestación en el ratón *Mus musculus* ICR/JCL es de 19 días mientras que la del ratón *Mus musculus* albino suizo es de 20 días, se puede sugerir que la iniciación de odontogénesis en cada especie puede ser directamente relacionada con el período de la gestación, el tamaño y el peso del animal [30].

Cohn [26] describió de forma detallada la odontogénesis del ratón *Mus musculus* albino suizo en embriones cuyos estadios de desarrollo E fueron separados entre sí cada 24 horas (este estudio los separa cada 12 horas). Si bien la aparición de la lámina dentaria fue descrita en el mismo día E13, de allí en adelante la aparición y desarrollo de las otras estructuras embrionarias varían considerablemente. Por ejemplo, en el estudio de Cohen la aparición del estadio de yema ocurre en E14, del estadio de casquete en E15 y del estadio de campana en E18, mientras en este estudio fueron en E12.5, en E13.5 y en E15 respectivamente.

Lesot et al [31] observaron que el primer molar mandibular se forma entre los días E14 y E18 de la embriogénesis del ratón, identificando que los cambios morfogénéticos desde el estadio de casquete en el día E14, pasando por la transición de estadio casquete a estadio campana entre los días E14 y E16, seguido por el desarrollo del estadio de campana temprana entre los días E6 y E17, hasta el desarrollo del estadio de campana tardía en el día E18, ocurre básicamente en cuatro días, al igual que en este estudio, pero con la diferencia de que los eventos inician mas temprano en el desarrollo prenatal.

Al igual que este estudio, diferentes autores han encontrado que el desarrollo del primer molar mandibular en ratones de la cepa albino suizo generalmente inicia entre los días E11 y E12 con la aparición de la lámina dentaria. De allí en adelante pueden ocurrir variaciones en la expresión de las señales moleculares que controlan los tres estadios de la morfogénesis. Esto ocasiona que en algunos estudios el estadio de campana se pueda identificar entre E15 y E18 [31-33].

Estas diferencias pueden ser asociadas a diferentes aspectos epigenéticos que incluyen el medio ambiente de los bioterios (alimentación, temperatura, humedad, altura sobre el nivel del mar) que pueden generar adaptaciones morfogénéticas durante la gestación; o al estrés generado a las hembras antes y durante la gestación (manipulación de los biomodelos, cantidad e intensidad de luz, exposición a ruidos y olores, entre otros), los cuales son factores asociados a parto pre-término, disminución de la circunferencia de cabeza, retrasos del desarrollo, perturbaciones en el comportamiento, retraso de la respuesta al enderezamiento, retraso en la respuesta al sobresalto y retraso a la apertura del oído (34-39). En este mismo sentido, Meek et al realizaron un estudio en el que compararon el desarrollo morfo-fisiológico y comportamental de embriones cuyas progenitoras fueron sometidas a condiciones de estrés, encontrando que la erupción dental resultó tardía en embriones que sufrieron estrés pre-natal [40].

5 Conclusiones

De acuerdo a los estadios de desarrollo la aparición de la lámina dental ocurrió en E13.5 (TS 21); del estadio de yema, en E12.5 ((TS21); del estadio de casquete, en E13.5 (TS22) y del estadio de campana, en E15 (TS23).

En el desarrollo embrionario del primer molar mandibular del ratón *Mus musculus* cepa albino suizo del Bioterio de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, la morfogénesis dental es más temprana en paralelo a los estadios del desarrollo embrionario reportados por otros estudios. Esto puede ser asociado a ciertos componentes epigenéticos de origen multifactorial, como lo es el medio ambiente del bioterio y los diferentes estresores a los que pueden estar sometidas las hembras durante la gestación.

Este estudio contribuye con la estandarización de la embriogénesis del ratón *Mus musculus* cepa albina suiza del Bioterio de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle (Cali, Colombia), respecto a los estadios de desarrollo (E) y a los estadios de Theyler (TS), lo cual será de vital importancia, no solo para los estudios de morfogénesis dental, sino también para cualquier estudio de embriología comparada.

Agradecimientos

Los autores agradecen al profesor Oscar Tamayo y al grupo de Investigación de tejidos Blandos y Mineralizados de la Universidad del Valle (Cali, Colombia) por su apoyo en el procesamiento histológico de los embriones. Este estudio fue financiado por la Convocatoria Interna de la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad del Valle - 2009

Conflicto de intereses

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

Referencias bibliográficas

- [1] Thesleff, I. Åberg, T. (1999). Molecular Regulation of Tooth Development. *Bone*; 25(1):123-5.
- [2] Thesleff, I. (2003). Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis. *J. of Cell Sci*; 116:1647-1648.
- [3] Kolenc-Fusé, F. J. (2004). Agenesias dentarias: en busca de las alteraciones genéticas responsables de la falta de desarrollo. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*; 9:385-95.
- [4] Jernvall, J., Thesleff, I. (2000). Reiterative signalling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mech Dev*; 92:19-29.
- [5] Rugh R. (1991). The mouse: Its reproduction and development. Second edition. New York: Oxford University Press.
- [6] Viriot, L., Peterkova, R., Peterka, M. Lesot, H. (2002) Evolutionary implications of the occurrence of two vestigial tooth germs during early odontogenesis in the mouse lower jaw. *Connective Tissue Res*; 43(2):129-133.
- [7] Gaete, M., Lobos, N., Torres-Quintana, M. A. (2004) Mouse tooth development time sequence determination for the ICR/Jcl strain. *J Oral Sci*; 46 (3):135-44.
- [8] Prochazk, J., Pantalacci, S., Churava, S., Rothova, M., Lambert, A., Lesot, H., et al. (2010) Patterning by heritage in mouse molar row Development. *PNAS*; 107(35):15497-500.
- [9] Keränen, S. V., Kettunen, P., Åberg, T., Thesleff, I. and Jernvall, J. (1999) Gene expression patterns associated with suppression of odontogenesis in mouse and vole diastema regions. *Dev Genes Evol*; 209:495-506.
- [10] Tummers, M., Thesleff, I. (2003) Root or crown: a developmental choice orchestrated by the differential regulation of the epithelial stem cell niche in the tooth of two rodent species. *Development*; 130:1049-57.

- [11] Ruch, J.V., Lesot, H., Peterkova, R., Peterka, M. (1997) Evolving rodent dentition. *Bioessays*; 19:1041.
- [12] Peterkova, R., Peterka, M., Viriot, L., Lesot, H. (2000). Dentition development and budding morphogenesis. *Journal of Craniofacial Genetic Developmental Biology*; 20:158-172.
- [13] Butter, P. M. (1995). Odontogenic aspect of dental evolution. *Int. Journal of Developmental Biology*; 39:25-34.
- [14] Smith, M. M., Johanson, Z. (2003) Separate evolutionary origins of teeth from evidence in fossil jawed vertebrates. *Science*; 299:1235-6.
- [15] Cobourne, M., Orth, M. (1999) The genetic control of early odontogénesis. *British Journal of Orthodontics*; 26:21-28.
- [16] Gómez de Ferraris, M. E. (2002) Campos Muñoz, A. *Histología y Embriología bucodental*. Segunda edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; p. 85-109.
- [17] Mitsiadis, T. A., Cheraud, Y., Sharpe, P., Fontaine-Perus, J. (2003). Development of teeth in chick embryos after mouse neural crest transplantations. *PNAS USA*; 100:6541-5.
- [18] Sharpe, P. T. (2001). Neural crest and a tooth morphogenesis. *Adv Dent Res*; 15:4-7.
- [19] Peters, H., Balling, R. (1999). Teeth: Where and how to make them. *Trends Genet*; 15 (2):59-65.
- [20] Goldberg, M., Farge, P. (1989). *Manuel d'histologie et de biologie buccale; la dentersestissus de soutien*. París: Masson; p. 140.
- [21] Ten R. (1998). *Oral histology: development structure and function*. Fifth edition. St Louis: Mosby; p. 497.
- [22] Peterson, L.J., Carlson, E. (2003) *Contemporary oral and maxillofacial surgery*. Fourth edition. Michigan: Mosby; p. 575-96.
- [23] Provenza, V. (1974) *Histología y embriología odontológicas*. Primera edición. México: Interamericana; p.72-5.
- [24] Barbería, E. (2001). Erupción dentaria: prevención y tratamiento de sus alteraciones. *Pediatr Integral*; 6(3):229-40.
- [25] Kaufman, M. H., Bard, J. B. L. (1999). *The anatomical basis of mouse development*. First edition. San Diego: Academic Press; p. 156-70.
- [26] Cohn S. A. (1957). Development of the molar teeth in the albino mouse. *Am J Anat*; 101:295-320.

- [27] Greenwald S. E., Brown A. G. (2004). Histology and staining. In Biomedical Technology and Devices Handbook, Zouridakis, G. and Moore, J. (editors). CRC Press: London.
- [28] Bancroft, J. D., Gamble, M. (2008). Theory and practice of histological techniques. Sixth edition. Churchill Livingston Elsevier: USA.
- [29] Lesot, H., M., Hovorakova, M., Peterka, R., Peterkova (2014). Three-dimensional analysis of molar development in the mouse from the cap to bell stage. *Aust Dent J*; 59: (1 Suppl):81-100.
- [30] Peterka, M., Lesot, H., Peterkova, R. (2002). Body weight in mouse embryos specifies staging of tooth development. *Connect Tissue Res*; 43:186-190.
- [31] Neubuser, A., Koseki, H., Balling, R. (1995). Characterization and developmental expression of Pax 9, a paired-box-containing gene related to Pax 1. *Dev Biol*; 170:701-16.
- [32] Dassule, H. R., MacMahon, A. P. (1998) Analysis of epithelial-mesenchymal interactions in the initial morphogenesis of the mammalian tooth. *Dev Biol*; 202:215-27.
- [33] Lesot, H., Peterkova, R., Schmitt, R., Meyer, J. M., Viriot L, Vonesch J. L, Senger B, Peterka M, Ruch J. V. (1999). Initial features of the inner dental epithelium histomorphogenesis in the first lower molar in mouse. *Int J Dev Biol*; 43:245-54.
- [34] Lou, H. C., Hansen, D., Nordentoft, M., Pryds, O. M., Jensen, F., Nim, J., et al. (1994). Prenatal stressors of human life affect fetal brain development. *Dev Med Child Neurol*; 36(9):826-32.
- [35] Newton, R. W., Hunt, L. P. (1984). Psychosocial stress in pregnancy and its relation to low birth weight. *British Medical Journal*; 288:1191-4.
- [36] Stott, D. H. (1973). Follow-up study from birth of the effects of prenatal stresses. *Dev Med Child Neurol*; 15:770- 87.
- [37] Fride, E., Weinstock, M. (1984). The effects of prenatal exposure to predictable or unpredictable stress on early development in the rat. *Dev Psycho boil*; 17:651-60.
- [38] Barlow, S. M., Knight, A. F., Sullivan F. M. (1978). Delay in postnatal growth and development of offspring produced by maternal restraint stress during pregnancy in the rat. *Teratology*; 18:211-8.
- [39] Shiota, K., Kayamura, T. (1989). Effects of prenatal heat stress on postnatal growth, behavior and learning capacity in mice. *Biol Neonate*; 56:6-14.
- [40] Meek, L. R., Burda, K. M., Paster, E. (2000). Effects of prenatal stress on development in mice: maturation and learning. *Physiology & Behavior*; 71(5):543-9.

Dirección de los autores

John Aymer Díaz

Odontólogo, Universidad del Valle, Cali - Colombia

jadeuv78@gmail.com

Paola Andrea Sánchez

Odontóloga, Universidad del Valle, Cali - Colombia

Paola3515@hotmail.com

Carlos Mejía

Escuela de Odontología, Universidad del Valle, Cali - Colombia

camejia@emcali.net.co