

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Estomatología



**TRABAJO FIN DE MASTER
BIOMARCADORES RELACIONADOS CON EL
AMELOBLASTOMA. ACTUALIZACIÓN
DE LA LITERATURA**

Jose Luis Peña Vega

Sevilla, 2018

“Nunca consideres el estudio como una obligación, sino como una oportunidad para penetrar en el bello y maravilloso mundo del saber” – Albert Einstein

Agradecimientos

No me gustaría terminar mi etapa universitaria sin mostrar mi agradecimiento a todas aquellas personas que en mayor o menor importancia han formado parte de mi vida en Sevilla y en la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla.

En primer lugar, les agradezco enormemente a mi familia, y en particular a mis padres, el gran esfuerzo que han hecho por mí, y lo tremendamente agradecido que me siento al poder ver como mi sueño, que al principio, se veía como un camino largo, difícil y tortuoso, ha tomado forma y al final se ha hecho posible.

Han resultado ser seis años llenos de alegría, experiencias increíbles, de personas, amigos y compañeros que nunca creía que llegaría a querer como una familia, y momentos que jamás olvidaré.

En segundo lugar, quiero agradecerles a mis compañeros el haberme acogido como uno más, haciéndome mucho más fácil el estar tanto tiempo alejado de mi familia y de la vida que llevaba en Canarias, siendo todo ello una experiencia inolvidable y de la que siempre hubiera estado arrepentido sino hubiera tenido el valor de llevarla a cabo.

Y en tercer lugar y no menos importante, quiero agradecerle a todo el personal que forma parte de la Facultad de Odontología de Sevilla, tanto a los profesores, en particular al Profesor Daniel Torres Lagares, como al personal del PAS, por sus ganas por enseñar, su amabilidad a la hora de tratar conmigo, su dedicación a algo tan importante como es la formación del futuro odontológico, y sus ganas por dar lo mejor de cada uno de ellos. Todo ello ha hecho que cada día me levantara con ganas de seguir aprendiendo, de descubrir cosas nuevas cada día, de ver cómo los años de carrera pasan sin darte cuenta, así como tu habilidad clínica va mejorando por momentos.

En definitiva, y como decía al principio, todas aquellas personas que en mayor o menor medida han formado parte de mi vida universitaria, han hecho que me dé cuenta de lo acertado que estuve al tomar esta decisión y de lo mucho que amaré mi futura profesión.

Muchas gracias por todo.



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DANIEL TORRES LAGARES, CATEDRÁTICO DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA, COMO DIRECTOR/A DEL TRABAJO FIN DE **MÁSTER OFICIAL EN ODONTOLOGÍA MÉDICO-QUIRÚRGICA E INTEGRAL.**

CERTIFICA QUE: EL PRESENTE TRABAJO TITULADO “BIOMARCADORES RELACIONADOS CON EL AMELOBLASTOMA. ACTUALIZACIÓN DE LA LITERATURA.”

HA SIDO REALIZADO POR D. JOSE LUIS PEÑA VEGA BAJO MI DIRECCIÓN Y CUMPLE A MI JUICIO, TODOS LOS REQUISITOS NECESARIOS PARA SER PRESENTADO Y DEFENDIDO COMO TRABAJO DE FIN DE MÁSTER.

Y PARA QUE ASI CONSTE Y A LOS EFECTOS OPORTUNOS, FIRMO EL PRESENTE CERTIFICADO, EN SEVILLA A DÍA 30 DE MAYO DE 2018.



DANIEL TORRES LAGARES.

TUTOR

Índice

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	2
3. Objetivos.....	26
4. Material y método.....	27
5. Resultados.....	30
6. Discusión.....	50
7. Conclusiones.....	76
8. Bibliografía.....	77

1. Resumen

Introducción: Los tumores odontogénicos forman un grupo de lesiones no usuales de los maxilares que se originan en alguna aberración del patrón normal de la odontogénesis. Dentro de ellos los ameloblastomas probablemente constituyen los de mayor controversia en cuanto a su manejo, dada su conducta local agresiva, su elevada tasa de recurrencia y su leve potencial metastásico. **Objetivo:** Realizar una actualización de la literatura científica sobre el ameloblastoma, en lo referente a su epidemiología, aspectos clínicos y radiológicos, patogénesis, aspectos histológicos, y su tratamiento y tasa de recidiva. Y ver si existen biomarcadores genéticos que estén relacionado con la patogénesis del ameloblastoma, y si las terapias genéticas dirigidas son útiles y eficaces para el tratamiento de este tipo de tumores. **Material y método:** Se utilizaron un total de 43 artículos para la realización de esta revisión sistemática, seleccionados de bases de datos como Medline/PubMed y Scopus. **Resultados:** El ameloblastoma es un tumor odontogénico que presenta una serie de biomarcadores relacionados con su patogénesis, los cuales pueden usarse para la realización de un diagnóstico más certero y en estadios más precoces. Además la terapia dirigida puede ser una vía alternativa de tratamiento para este tipo de tumores. **Conclusión:** Existen una gran variedad de biomarcadores relacionados con la etiopatogénesis del ameloblastoma (MMPs, TIMPs, RANK/RANKL, OPG, EGFR, HER1, HER2, HER3, Snail, Slug, Twist, entre otros muchos) cuyo tratamiento mediante la terapia dirigida (Denosumab, Perifosine, Thiorphan, Trastuzumab) puede ser eficaz para tratar esta neoplasia. Sin embargo, la mutación BRAFV600E es el biomarcador con mayor evidencia científica en la patogénesis del ameloblastoma, y el vemurafenib podría ser de valor terapéutico en el tratamiento de tumores invasivos. Sin embargo, son necesarios más estudios para refutar estos hallazgos y poder establecer un tratamiento terapéutico dirigido estable y protocolario.

Introduction: Odontogenic tumors form a group of unusual lesions of the jaws that originate in some aberration of the normal pattern of odontogenesis. Among them, ameloblastomas are probably the most controversial in terms of their management, given their aggressive local behavior, their high rate of recurrence and their slight metastatic potential. **Aim:** To update the scientific literature on ameloblastoma, with regard to its epidemiology, clinical and radiological aspects, pathogenesis, histological aspects, and its treatment and rate of recurrence. And see if there are genetic biomarkers that are related to the pathogenesis of ameloblastoma, and if targeted genetic therapies are useful and effective for the treatment of this type of tumors. **Material and method:** A total of 43 articles were used to carry out this systematic review, selected from databases such as Medline / PubMed and Scopus. **Results:** Ameloblastoma is an odontogenic tumor that presents a series of biomarkers related to its pathogenesis, which can be used to make a more accurate diagnosis and in earlier stages. In addition, targeted therapy may be an alternative route of treatment for these types of tumors. **Conclusion:** There is a great variety of biomarkers related to the etiopathogenesis of ameloblastoma (MMPs, TIMPs, RANK / RANKL, OPG, EGFR, HER1, HER2, HER3, Snail, Slug, Twist, among many others) whose treatment by targeted therapy (Denosumab, Perifosine, Thiorphan, Trastuzumab) may be effective in treating this neoplasm. However, the BRAFV600E mutation is the biomarker with greater scientific evidence in the pathogenesis of ameloblastoma, and vemurafenib could be of therapeutic value in the treatment of invasive tumors. However, more studies are needed to refute these findings and to establish a stable therapeutic treatment and protocol.

2. Introducción

Los tumores odontogénicos forman un grupo de lesiones no usuales de los maxilares que se originan en alguna aberración del patrón normal de la odontogénesis. Dentro de ellos los ameloblastomas probablemente constituyen los de mayor controversia en cuanto a su manejo, dada su conducta local agresiva, su elevada tasa de recurrencia y su leve potencial metastásico(1).

En 1886 Broca describe el primer reporte de ameloblastoma en la literatura científica. Falkson completó la primera descripción histológica detallada en 1879. Malassez en 1885 introduce el término de adamantinoma, que luego fue abandonado. Desde entonces se han empleado numerosos sinónimos para referirse a estos tumores, hasta la actual denominación de ameloblastoma(2).

En 1995, Reichart(3) realiza una publicación biológica basándose en 3.677 casos de ameloblastomas, demostrando con claridad que no es apropiado en ningún estudio científico el uso del diagnóstico del ameloblastoma sin especificar el tipo. Basándose en las características clínicas y radiológicas, y en los aspectos pronósticos y su comportamiento. Por todo ello, se distinguió entre cuatro subtipos o variantes del ameloblastoma:

- El clásico ameloblastoma sólido/multiquístico (SMA).
- El ameloblastoma unikuístico (UA).
- El ameloblastoma periférico (PA).
- El ameloblastoma desmoplásico (DA), incluyendo las llamadas lesiones híbridas.

Debido a esto y otros muchos estudios, en el 2005 la Organización Mundial de la Salud (OMS)(4) realizó una clasificación de los tumores odontogénicos, la cual coincide con la explicada anteriormente. Pues bien, esta clasificación a día de hoy está obsoleta, ya que dicha organización la ha actualizado:

Tumores odontogénicos malignos

- Carcinoma ameloblástico
- Carcinoma intraóseo primario
- Carcinoma odontogénico esclerosante
- Carcinoma odontogénico de células claras
- Carcinoma odontogénico de células fantasmas
- Carcinosarcoma odontogénico
- Sarcoma odontogénico

Tumores odontogénicos benignos

- Ameloblastoma
- Ameloblastoma unicuístico
- Ameloblastoma extraóseo/periférico
- Ameloblastoma metastatizante (maligno)
- Tumor odontogénico escamoso
- Tumor odontogénico epitelial calcificante (TOEC) o Tumor de Pinborg
- Tumor odontogénico adenomatoide
- Fibroma ameloblástico
- Tumor odontogénico primordial
- Odontoma
- Odontoma compuesto
- Odontoma complejo
- Tumor de células fantasmas dentinogénico
- Fibroma odontogénico
- Mixoma/mixofibroma odontogénico
- Cementoblastoma
- Fibroma cemento-osificante

Quistes odontogénicos

- Quiste dentífero
- Queratoquiste odontogénico
- Quiste odontogénico botrioide y periodontal lateral
- Quiste gingival
- Quiste odontogénico glandular
- Quiste odontogénico calcificante
- Quiste odontogénico ortoqueratinizado
- Quiste nasopalatino
- Condrosarcoma
 - o G1
 - o G2/3
- Condrosarcoma mesenquimal
- Osteosarcoma, NOS
 - o Osteosarcoma intraóseo bien diferenciado
 - o Osteosarcoma condroblástico
 - o Osteosarcoma parostosis
 - o Osteosarcoma periostio
- Condroma
- Osteoma
- Tumor neuroectodérmico melanocítico de la infancia
- Condrioblastoma
- Fibroma condromixoide
- Osteoma osteoide
- Osteoblastoma
- Fibroma desmoplástico
- Fibroma osificante

- Displasia fibrosa
- Displasia cemento-ósea
- Osteocondroma
- Granuloma central de células gigantes
- Granuloma periférico de células gigantes
- Querubismo
- Quiste óseo aneurisma
- Quiste óseo simple
- Plasmocitoma solitario

El ameloblastoma ha experimentado modificaciones en su terminología y clasificación, debido a perspectivas basadas en actualizaciones de estudios genéticos actuales. El debate entre la benignidad versus la malignidad del ameloblastoma fue debatida. Reconociéndose su agresividad local y su propensión a recurrir, el ameloblastoma permanece siendo benigno, a pesar de su rara variante conocida como ameloblastoma maligno.

En el 2005, la OMS reclasificó el ameloblastoma como tipo sólido/multiquístico, extraóseo/periférico, desmoplásico y uniuístico. Recientemente, la clasificación ha sido simplificada y reducida a:

- Ameloblastoma.
- Ameloblastoma uniuístico.
- Ameloblastoma extraóseo/periférico.

El adjetivo “sólido/multiquístico” para el ameloblastoma clásico o convencional fue eliminado de la clasificación debido a que su escasa o inexistente significancia biológica y puede conducir a confusión con el ameloblastoma uniuístico. El ameloblastoma desmoplásico estaría reclasificado como un subtipo histológico y no como una entidad clinicopatológica. A pesar de sus características radiológicas y clínicas, su comportamiento es como el de cualquier ameloblastoma convencional. El odontoameloblastoma se excluyó de la clasificación en el 2005, la asociación del ameloblastoma con el odontoma está bien establecida y aceptada, pero el grupo de consenso pensó que no estaba justificado separarlo como una entidad. No existe evidencia, de que estos tumores comiencen como odontoameloblastomas o recidiven como odontoameloblastomas; recidivan como ameloblastomas. Creyendo que estos ameloblastomas se desarrollan en un odontoma desde el ectodermo primitivo justo como los odontomas se desarrollan desde el ectodermo primitivo involucrado en la odontogénesis. Por consiguiente, es más apropiado describirlo como un ameloblastoma que se desarrolla en un odontoma, no como un odontoameloblastoma.

La Organización Mundial de la Salud lo define como una neoplasia polimórfica localmente invasiva que comúnmente tiene un patrón folicular o plexiforme, constituida por una proliferación de epitelio odontogénico en un estroma fibroso y se clasifica dentro de los tumores benignos de epitelio odontogénico con estroma fibroso maduro sin ectomesénquima odontogénico(5).

Ameloblastoma

1. Terminología

En 1827, Cusack publicó un artículo en el que describía con exactitud un ameloblastoma. En 1868, Broca dio la primera descripción detallada de un ameloblastoma sólido/multiquístico. En 1884-1995, Malassez propuso el nombre de “epitelioma adamantino o adamantinoma” para este subtipo de ameloblastoma. Demostrando que podría surgir del epitelio odontogénico remanente (“debris epitheliaux”). Sin embargo, se observó que el esmalte no es un componente de este tumor, debido a que las células cilíndricas periféricas de las islas tumorales no son verdaderos ameloblastos (no son capaces de producir el estroma del esmalte, en particular, porque estas islas tumorales son embebidas por tejido conectivo fibrosos y maduro). El termino adamantinoma cambió en 1930, sobre todo en países de habla inglesa, pasándose a llamarse ameloblastoma, un término más apropiado y el que se conoce hasta la actualidad (6).

2. Epidemiología

Aunque raros, los ameloblastomas son el tumor odontogénico más común, excluyendo a los odontomas. Presenta una incidencia anual estimada de sólo 0.5/1.000.000 habitantes.

El pico de incidencia de diagnóstico está en la 4^a-5^a década de la vida, con un rango de edad de entre 8 y 92 años, no presentando predilección por sexo. Para los casos que presentan la mutación BRAFV600E, la edad media de diagnóstico está sobre los 34 años, comparado con los casos de BRAF tipo salvaje, cuya edad media de diagnóstico está en los 54 años (7).

Reichart y colaboradores(3), llevaron a cabo un estudio donde analizaron el perfil biológico de 3677 casos de ameloblastoma. Y observaron una distribución del 46.7% en las mujeres, y del 53.5% en los hombres, con un ratio 1:1.1).

3. Aspectos clínicos y radiológicos

Considerado tradicionalmente como una neoplasia epitelial benigna, con una no tendencia a metástasis, prácticamente. Tiene un crecimiento lento pero localmente invasivo, con una alta recidiva, si no se elimina adecuadamente. Esto es muy importante para entender el comportamiento biológico local de un ameloblastoma, es un tumor maligno de bajo grado.

Se localiza en ambas arcadas, centralmente o intraóseamente, con pocos o sin signos clínicos en estadios tempranos. Luego hay un incremento gradual de la deformidad facial, los dientes que están en el área pueden empezar a perderse, y puede fracturarse la mandíbula, en casos donde este sólo está formada por un borde de hueso normal (la parte afectada de la mandíbula hueso duro y voluminoso).

El dolor varía, con frecuencia es muy leve. No se sabe si el dolor es debido a la presión ejercida a los nervios periféricos del tumor o secundario a la infección. El tumor que continua extendiéndose puede envolver al hueso, volviéndolo tan delgado como la crepitación o cáscara de huevo. La perforación del hueso, sin embargo, es una característica tardía.

Radiográficamente, el ameloblastoma puede mostrar variaciones considerables. La típica imagen es una destrucción multilocular ósea, aunque la apariencia unilocular también ocurre. En el tipo multilocular, el hueso es reemplazado por numerosas áreas radiolúcidas pequeñas y bien definidas, dándole la apariencia típica de “*panal de abeja*” o “*pompas de jabón*” (va desde una pequeña lesión en el proceso alveolar, hasta una extensa destrucción de la mitad mandibular). En el de tipo uniuquístico (no confundir con el subtipo ameloblástico, conocido como ameloblastoma uniuquístico) hay área radiolúcida bien definida que forma un único compartimento. Si este tipo de ameloblastoma está asociado con un diente no erupcionado, se parecerá a un quiste dentífero o a un queratoquiste odontogénico. Ueno y colaboradores(8), realizaron un estudio compuesto por 97 casos de ameloblastoma sólido/multiuquístico donde el 47% eran uniloculares y el 37% eran multiloculares; el 16% tenían aspecto en “*pompas de jabón*” o una combinación de aspecto en “*pompas de jabón*” y una apariencia multilocular (6).

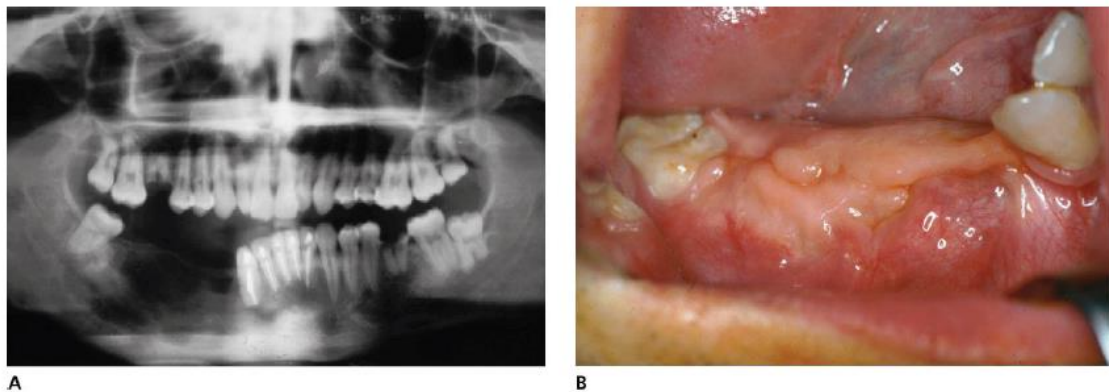


Fig. 1. Ameloblastoma convencional. **A.** Proyección panorámica con imágenes radiotransparentes que afectan a cuerpo y sínfisis mandibular derecha. **B.** Aspecto clínico.

4. Localización

Aproximadamente el 80% de todos los ameloblastomas se encuentran en la mandíbula; originándose con mayor frecuencia en la región posterior mandibular, seguido de la región anterior mandibular, la región posterior maxilar, y la región anterior maxilar. El ameloblastoma desmoplásico tiene predilección por la región anterior de los maxilares, especialmente el maxilar superior(7).

4.1 Asociación del ameloblastoma con dientes no erupcionados

Ueno y colaboradores(8), investigaron 90 casos de ameloblastoma con presencia de dientes impactados o retenidos. Encontrando que 34 casos (el 38%) estaban asociados a un diente impactado, de los cuales el 82% envueltos a un tercer molar inferior, el 15% a un segundo molar inferior, y el 6% a un premolar. Además, ninguno de los ameloblastomas que se encontraron en el maxilar presentaba un diente incluido.

5. Patogénesis

La mayoría de los ameloblastomas se producen por un incremento en el crecimiento de los restos epiteliales odontogénicos, especialmente los restos de la lámina dental. Si los restos de la lámina dental se sitúan fuera del hueso, en los tejidos blandos de la encía y en la mucosa alveolar edéntula (junto con la capa basal celular del epitelio oral), puede producirse un ameloblastoma periférico.

Los ameloblastomas pueden crecer como resultado de cambios neoplásicos, hacia un quiste odontogénico no-neoplásico mural o de revestimiento, particularmente en un queratoquiste dentígero y odontogénico (6).

El año 2014 constituyó un punto de inflexión en el entendimiento de la etiopatogénesis del ameloblastoma debido a la publicación de importantes estudios sobre la genética de este tumor. Estos estudios demostraron la identificación de somáticos altamente recurrentes, activando mutaciones en la vía de señalización de proteína quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y “*Hedgehog*” en ameloblastoma. El interés en estas dos vías de señalización se revolvió, ya que se sabe que están activas durante el desarrollo dentario y más específicamente, en las mutaciones de los componentes MAPK (por ejemplo BRAF, KRAS y FGFR2) siendo identificadas tanto en los tumores benignos como en los malignos. En 2015 se publicó un artículo, que evaluó BRAF y “*Hedgehog*” relacionado con la mutación SMO tanto en ameloblastomas (ameloblastoma y ameloblastoma unicuístico), como en carcinomas odontogénicos.

Dentro de la vía de señalización MAPK, BRAF tiene el rol de una quinasa serina-treonina. La mutación V600E es la más frecuente, y ha sido identificada en algunos tipos de cáncer, como melanoma, leucemia de células pilosas, carcinoma papilar de tiroides, y cáncer colonrectal. La BRAF mutado activo constitutivamente bajo la vía de señalización que finalmente origina un incremento de la proliferación celular, la supervivencia, y la transformación neoplásica.

De acuerdo a los estudios citogenéticos en ameloblastoma realizados hasta el momento, usando PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en tiempo real normalmente aumentada por la secuencia Sanger, la incidencia de la mutación BRAFV600E está comprendida en un rango que va desde el 43% al 82%, con una frecuencia combinada de todos los estudios del 59%. Otras mutaciones relacionadas con la vía de señalización MAPK, principalmente RAS y FGFR2, mostraron una incidencia combinada de sólo el 28%. Colectivamente, la incidencia de las mutaciones BRAF, RAS, y FGFR2 en los casos de ameloblastoma estudiados era del 79% aproximadamente. Además, estas mutaciones son mutuamente exclusivas, excepto para un caso que mostró una mutación simultánea BRAFV600E y FGFR2. Esto sugiere, que las mutaciones en la vía de señalización MAPK son un evento temprano y crítico en la etiopatogénesis del ameloblastoma.

En el campo clínico, los pacientes con ameloblastoma BRAFV600E tienen una edad media de diagnóstico de 34.5 años comparado con los casos de BRAF de tipo salvaje, cuya edad media es de 53.6 años.

La mutación SMO en ameloblastoma era ausente o en un rango entre el 17% y el 39%, con una incidencia combinada del 22%. Más interesantemente, todas las mutaciones BRAFV600E y SMO mostraron una exclusividad mutua excepto dos casos, sugiriendo que estas alteraciones genéticas podrían definir dos etiologías genéticas independientes para el ameloblastoma. Los ameloblastomas con mutación SMO están predominantemente localizados en el maxilar (57%) mientras que los ameloblastomas con mutación BRAF están principalmente localizados en la mandíbula (75%). La dicotomía genética emergente entre los tumores mandibulares y maxilares en relación con BRAF y SMO aún no se ha esclarecido. El microambiente de los distintos sitios anatómicos podría participar en la discrepancia de las mutaciones, aunque desde la publicación de los artículos, no se puede determinar si las mutaciones BRAF y SMO corresponden a subtipos histológicos. Para conocer las correlaciones entre el estatus mutacional del ameloblastoma y los resultados clínicos, debemos esperar futuros y extensos estudios multicéntricos a largo plazo. Desde el estado mutacional de BRAFV600E normalmente adaptado a la tinción inmunohistoquímica de este producto proteico. Se espera que esté disponible datos extensos respecto a la correlación clínico-patológica, en un futuro cercano.

Aclaraciones en las vías de activación molecular abren excitantes oportunidades para la terapia dirigida, ya sea de manera adyuvante o quizás de forma exclusiva. Se ha demostrado que en la línea celular ameloblástica AM-1 que porta la mutación BRAFV600E, la actividad anormal de la vía MAPK ha sido abolida mediante inhibidores farmacológicos de BRAF. Similarmente, ameloblastomas humanos son potencialmente responsables de las terapias moleculares dirigidas, como aquellas que han sido realmente usadas contra mutaciones BRAFV600E(9).

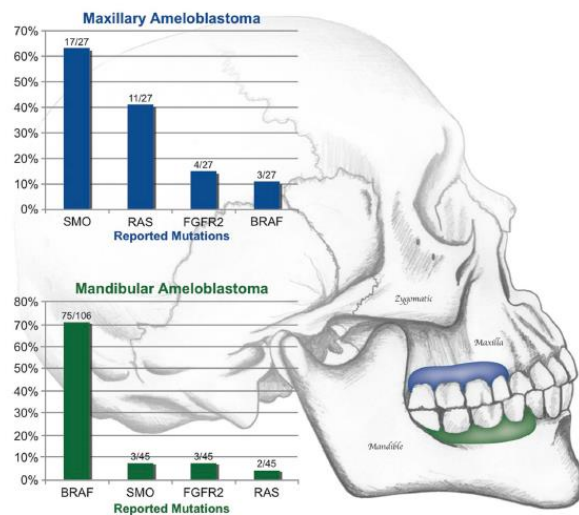


Fig. 2. Relación de la ubicación anatómica con el estado mutacional. Los números superiores a los gráficos de barras representan el número de pacientes / cohorte total examinados para el sitio anatómico especificado (Maxilar o Mandíbula). Mutaciones incluidas: BRAF-L597R y V600E, SMO-L412F, G416E y W535L, RAS-KRAS G12R, HRAS G12S, HRAS Q61R, HRAS Q61 K, NRAS Q61R y NRASQ61 K, y FGFR2- C382R, V395D y N549 K.

6. Patología

6.1 Macroscópica

Su apariencia es la de un tumor envuelto, por un margen de hueso normal. Es una masa blanco-grisácea o gris-amarillento que reemplaza el hueso, la cual contiene material no calcificado. Algunas lesiones son completamente sólidas, pero en la mayoría de casos existen espacios quísticos (numerosos y dispersos aleatoriamente).

Con una menor frecuencia, los quistes son más grandes y toda la lesión tiene aspecto multilocular. El contenido del quiste varía desde un fluido de color amarillento a semisólido, material gelatinoso. Algunas veces, la lesión consiste en un único quiste, en cuyo caso podría haber un parecido cercano con un ameloblastoma uniuístico o un quiste odontogénico. Sin embargo, si uno o más nódulos pequeños de crecimiento sobresalen desde un revestimiento liso, debe considerarse un diagnóstico preliminar de un ameloblastoma uniuístico (6).

6.2 Microscópico

6.2.1 Definición histológica

Según la definición de la OMS, un ameloblastoma es una neoplasia polimórfica con una proliferación del epitelio odontogénico, que normalmente presenta un patrón plexiforme o folicular, sobre un estroma fibroso.

Según Reichart y colaboradores, es una neoplasia polimórfica con proliferación del epitelio odontogénico, con dos tipos principales de patrones, normalmente. Un patrón folicular, el cual presenta un crecimiento del órgano del esmalte, como islas o folículos de células epiteliales. Y un patrón plexiforme, cuyo epitelio forma fibras continuas que se anastomosan. En ambos patrones, los componentes del epitelio tumoral son envueltos por un estroma maduro de tejido conectivo.

Normalmente se presenta uno de los dos patrones, aunque no es raro que se presenten los dos en un mismo tumor (6).

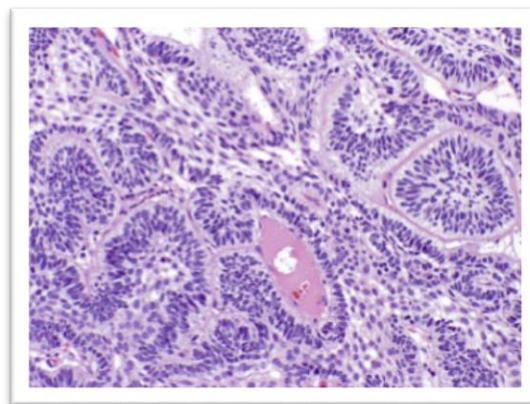


Fig. 3. El ameloblastoma está formado por islas y folículos de células epiteliales con células cilíndricas ameloblásticas en la periferia que encierran células estrelladas dispuestas de forma suelta.

6.2.2 Tipos histológicos

6.2.2.1 Patrón folicular

Las islas consisten en una masa central de células poliédricas, o células angulares conectadas libremente, semejantes al retículo estrellado, rodeadas por una capa de células columnares o cuboidales parecido al epitelio dental interno o preameloblastomas. La degeneración quística suele ocurrir en las islas epiteliales (6).

6.2.2.2 Patrón plexiforme

El tumor epitelial se organiza como una red rígida compuesta por una capa de células columnares-cuboidales, y células semejantes al retículo estrellado. La degeneración quística suele producirse por la degeneración del estroma (6).

En el artículo realizado por Reichart y colaboradores (3), de 3677 casos de ameloblastomas estudiados el 32.5% eran ameloblastomas de tipo folicular y el 28.2% de tipo plexiforme.

6.2.2.3 Patrón acantomatoso

Este término se aplica cuando existe una metaplasia escamosa extensa, algunas veces con formación de queratina, dentro de las islas de las células tumorales. Es el tercer tipo histológico más común.

Esta variante debe distinguirse del tumor odontogénico escamoso, en el cual las células periféricas de las islas tumorales son columnares, mientras que en el ameloblastoma acantomatoso estas células son columnares (6).

6.2.2.4 Patrón de células granulares

En el ameloblastoma de células granulares, este muestra una transformación granular extensa de las células del retículo estrellado central. En algunas lesiones todas las células de las islas o restos tumorales están compuestas de células granulares. Las células granulares puede ser cuboidales, columnares, o redondeadas, y el citoplasma esta relleno de gránulos acidofílicos. Estos gránulos citoplásmicos han sido identificados como lisosomas agregados (6).

6.2.2.5 Patrón desmoplásico

El ameloblastoma desmoplásico está compuesto por células cuboidales o periféricas columnares con células centrales en forma de huso un estroma denso de colágeno con posible hueso metaplásico (7).

6.2.2.6 Patrón de células basales

En casos raros un ameloblastoma puede mostrar un patrón predominantemente basaloide. Según Sandra y colaboradores (10), este tipo histológico de ameloblastoma presenta la mayor proliferación activa y, por lo tanto, las células más inmaduras.

7. Tratamiento y tasa de recidiva

El tratamiento actual consiste en la escisión quirúrgica amplia, incluyendo áreas de hueso más allá de los márgenes radiográficos. La cirugía conservadora produce una alta tasa de recidiva, entorno al 60-80%. Además, los diferentes tipos histológicos no determinan el pronóstico del ameloblastoma. Más del 50% de las recidivas suceden dentro de los 5 años después de la realización del tratamiento inicial. El seguimiento debe ser al menos de 25 años, aunque debe considerarse un seguimiento de por vida. Las terapias BRAF-dirigidas ofrecen una opción innovadora para complementar la cirugía en casos seleccionados de ameloblastomas agresivos y/o recurrentes (7).

Ameloblastoma Uniquístico

1. Terminología

En 1977, Robinson y Martínez (11) introdujeron el término de ameloblastoma uniquístico. El término “uniquístico” hace referencia a su apariencia macroscópica y microscópica, es una lesión bien definida con una gran cavidad monoquística revestida por epitelio odontogénico(6).

El ameloblastoma uniquístico es una variante del ameloblastoma intraóseo, el cual se origina como una única cavidad quística, con o sin proliferación luminal(7).

2. Epidemiología

El ameloblastoma uniquístico comprende el 5-22% de todos los ameloblastomas. Aproximadamente el 50% de los casos son diagnosticados en la 2ª década de la vida, con un rango de edad comprendido entre 1-79 años, con una edad media de 16 años para los casos asociados con un diente incluido y a los 35 años cuando existe ausencia de impactación. Existe una ligera predilección por las hombres, aunque los ameloblastomas uniquísticos no asociados con un diente incluido muestran una ligera predilección por las mujeres, debido seguramente a la mayor incidencia en las mujeres a presentar dientes incluidos por el menor tamaño de los huesos maxilares en comparación con los hombres (7).

3. Aspectos clínicos y radiológicos

Clínicamente nos podemos encontrar con inflamación local, dolor ocasional, y signos de entumecimiento labial, así como, secreción y drenaje en casos de infecciones secundarias. Aunque normalmente se presentan como una expansión del maxilar indolora y asintomática.

La apariencia radiológica del ameloblastoma uniquístico puede dividirse en dos patrones principales, unilocular y multilocular. Según Eversole y colaboradores (12), la apariencia más común de este tipo de ameloblastoma es la unilocular, obteniéndose un ratio de 4.3:1 cuando se comparó con el ameloblastoma de apariencia radiológica multilocular, en la variante dentígera. Para los tipos no-dentígeros el ratio era 1.1:1 (6).

Normalmente está asociado con un diente no erupcionado, sobretodo con el tercer molar mandibular. Los casos que no están relacionado con un diente incluido pueden presentar un contorno festoneado. La reabsorción radicular es común, y la perforación de la cortical se presenta en un tercio de los casos aproximadamente(7).



Fig. 4. Ameloblastoma uniuquístico. Proyección panorámica con características similares a las de un quiste dentífero, asociado a rizólisis de la raíz mesial del 37.

4. Localización

Los ameloblastomas uniuquísticos se localizan con mayor frecuencia en la mandíbula, concretamente en la región del tercer molar y rama ascendente mandibular, seguido del cuerpo y la sínfisis mandibular. La mayoría de los casos maxilares ocurren en la región posterior. Los ameloblastomas uniuquísticos también pueden encontrarse en localizaciones interradiculares o periapicales, y en áreas edéntulas (7).

5. Patogénesis

Algunos investigadores creen que el ameloblastoma uniuquístico crece a partir de un quiste odontogénico preexistente, en particular de un quiste dentífero, mientras que otros mantienen que este tumor crece "*de novo*". Robinson y Martínez argumentaron existe una transición de un quiste no neoplásico a neoplásico, ya que el epitelio del quiste odontogénico y del ameloblastoma comparten la misma descendencia. Leider y colaboradores propusieron tres mecanismos patogénicos para la evolución de un ameloblastoma uniuquístico:

1. El epitelio reducido del esmalte asociado con un diente en desarrollo sometido a una transformación ameloblástica, con el posterior desarrollo del quiste.
2. El crecimiento del ameloblastoma en un quiste dentífero u otra variante odontogénica en la cual, el epitelio ameloblástico neoplásico es precedido temporalmente por un revestimiento epitelial escamoso estratificado no-neoplásico.
3. Un ameloblastoma sólido sometido a una degeneración quística de las islas ameloblásticas, con la posterior fusión de microquistes múltiples y desarrollo de una lesión uniuquística.

Ackerman y colaboradores, estudiaron 57 ameloblastomas unikuísticos sin evidencia de algún quiste odontogénico antes del desarrollo de la lesión. Hasta aquí, la evidencia disponible estaba a favor de que estas lesiones son quistes neoplásicos “*de novo*”. Li y colaboradores, respaldaron lo dicho anteriormente, comparando la expresión del PCNA en el revestimiento tumoral quístico de los ameloblastomas unikuísticos con los datos publicados de revestimiento quístico odontogénico. Sin embargo, existen otros estudios que apoyan la postura de que el ameloblastoma unikuístico puede originarse de un quiste dentígero preexistente, por lo que actualmente sigue en disputa la patogénesis de este tipo de ameloblastoma (6).

Aunque algunos estudios han demostrado que la mutación BRAFV600E en el ameloblastoma unikuístico es la que se presenta con mayor frecuencia, siendo un punto de inflexión para conocer el origen y desarrollo de este tipo de tumores (7). Algunos autores han examinado el estado de mutación de BRAF en un pequeño número de ameloblastomas unikuístico (n = 15) y la mutación SMO también en una pequeña muestra (n = 7). En total, el 73% de los ameloblastomas unikuísticos estudiados (todos localizados en la mandíbula) portaban la mutación BRAFV600E, sin embargo ninguno de ellos presentaban la mutación SMO. Esta mutación BRAF se encontró en todos los subtipos histológicos de ameloblastoma unikuístico, insinuando que no siempre está presente una relación directa con el comportamiento biológico de este tumor. Esto puede sugerir, que existen factores adicionales, como los relacionados con el microambiente tumoral, que podrían contribuir a la agresividad de estos tumores (9).

6. Patología

6.1 Macroscópica

El ameloblastoma unikuístico se presenta como uno o varios papilomas intraluminales, parecidos al tejido de proliferación; y/o una capa o nódulos focales intramurales. El diagnóstico del ameloblastoma unikuística se puede realizar mediante histología únicamente, siendo obligatorio, el examen de la lesión entera mediante secciones a varios niveles, para asegurar el diagnóstico final.

6.2 Microscópica

El ameloblastoma unikuístico se divide en tres subtipos de acuerdo con el patrón de proliferación del epitelio ameloblástico: luminal, intraluminal y mural (9).

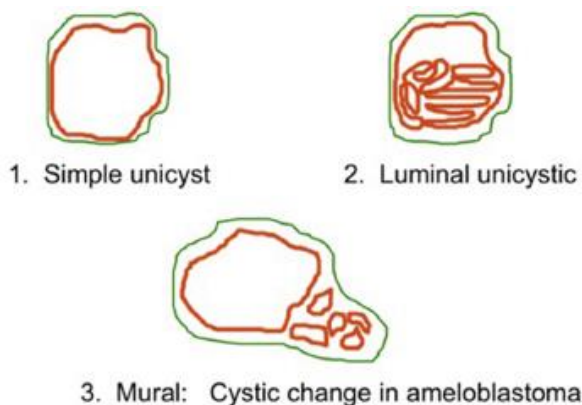


Fig. 5. Tres tipos morfológicos de ameloblastoma unikuístico. No está claro si existen diferencias en el comportamiento biológico entre estos tres. Sin embargo, la tercera variante debe considerarse como un ameloblastoma convencional con cambio quístico.

El tipo luminal muestra un quiste simple envuelto por un epitelio ameloblastomatoso (con una empalizada periférica, polarización nuclear, y células poco ordenadas que están envueltas por retículo estrellado). Normalmente, este patrón es sólo focal, y en otras áreas con características ameloblastomatosas están menos pronunciadas. El tipo intraluminal está caracterizado por extensiones intraluminales de epitelio revestido, normalmente en un patrón plexiforme. El diagnóstico definitivo del ameloblastoma uniuquístico puede hacerse sólo tras la examinación cuidadosa de la totalidad de estas lesiones. La mitad o dos terceras partes de las lesiones previamente diagnosticadas como ameloblastoma uniuquístico puede tener un componente mural, y existen algunas evidencias de que estas se comportan de manera más agresiva, como un ameloblastoma convencional (7).

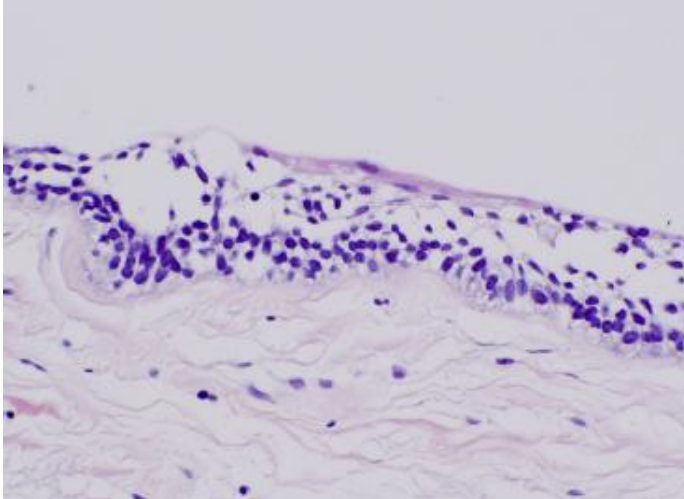


Fig. 6. El ameloblastoma uniuquístico se compone de una capa basal prominente que muestra empalizada y con separación intercelular de las células suprabasales para asemejar el retículo estrellado del diente en desarrollo.

7. Tratamiento y tasa de recidiva

El plan de tratamiento depende del diagnóstico histopatológico final. Debido a que el ameloblastoma uniuquístico se parece radiográficamente a un quiste, el tratamiento inicial suele consistir en la enucleación. El tratamiento adicional está determinado por el patrón y la extensión de la proliferación ameloblástica en relación la luz del quiste al remover toda la lesión y el procesamiento de múltiples bloques. Cuando se identifica un revestimiento mural, el tumor puede tener el mismo comportamiento biológico que un ameloblastoma convencional, y por ende, requiere una cirugía adicional y un seguimiento más cuidadoso. Ninguna recidiva debe ser tratada como un ameloblastoma convencional. Se necesitan futuras investigaciones para saber si las lesiones con revestimiento mural deberían permanecer como un subtipo de ameloblastoma uniuquístico más agresivo o ser reclasificada como un ameloblastoma convencional. En general, los ameloblastomas uniuquísticos requieren un tiempo de seguimiento prolongado, debido a que las recurrencias pueden originarse a los 10 años o más tras el tratamiento inicial (7).

Existe un acuerdo general, en el que el ameloblastoma uniuquístico luminal e intraluminal “merecen” ser tratados mediante tratamiento conservador, mientras que el de tipo mural debe ser tratado como un ameloblastoma convencional. En el año 2017, la Organización Mundial de la Salud recomendó que los ameloblastomas uniuquísticos con infiltración mural fueran reconocidos como ameloblastomas convencionales, por tener la misma agresividad biológica, ya que en el año 2000 se demostró que los ameloblastomas uniuquísticos de tipo mural presentaban la misma tasa de recidiva tras el tratamiento conservador que los ameloblastomas convencionales(9).

Ameloblastoma extraóseo/periférico

1. Terminología

El ameloblastoma periférico, también conocido como ameloblastoma extraóseo, ameloblastoma de tejidos blandos, ameloblastoma de origen mucoso, o ameloblastoma de la encía, tiene varias características similares al ameloblastoma convencional, aunque este se origina en los tejidos blandos que cubren el germen dentario del maxilar y de la mandíbula. El ameloblastoma periférico no invade el hueso subyacente(6).

Según la OMS el ameloblastoma extraóseo es un tumor benigno que ocurre en los tejidos blandos de la encía y áreas alveolares edéntulas, mostrando características microscópicas del ameloblastoma(7).

2. Epidemiología

El ameloblastoma extraóseo comprende el 1-10% de todos los ameloblastomas. La edad media de aparición oscila entre los 50 y 54 años, con un rango de 9 a 92 años. Aproximadamente las dos terceras partes de los casos ocurren entre la 5ª y la 7ª década de la vida. Además, presente una predilección por los hombres, con un ratio hombre-mujer de 1.4:1(7).

3. Aspectos clínicos y radiológicos

Con asiduidad este tumor se presenta como una lesión indolora, sésil, firme, de crecimiento exofítico, y de superficie normalmente lisa. El color varía entre normal y rosa, y rojizo o rojizo oscuro.

Debido a la masticación el ameloblastoma periférico puede traumatizarse, y por consecuente, la superficie de la lesión se ulcera o dar una apariencia de queratosis (queratosis friccional). La duración de la lesión está comprendida en un rango que va desde los 2 días hasta los 20 años, y su tamaño también puede oscilar en un rango de entre 0.3 a 4.5 centímetros, con un valor promedio de 1.3 centímetros.

Al ser un tumor que invade los tejidos blandos, no afectando el hueso subyacente, no existe evidencia radiológica de implicación ósea, en la mayoría de los casos. Podría apreciarse radiográficamente o en la cirugía una erosión o depresión superficial del hueso, causado por la presión que este tumor ejerce sobre el hueso más que por una reabsorción causada por la invasión neoplásica.

El diagnóstico del ameloblastoma periférico raramente se realiza en el inicio del diagnóstico preoperatorio. El diagnóstico más común, dependiendo de la morfología, textura, y color de la lesión, son émulis (en el 42.6% de los casos) y tumores benignos (en el 26.0% de los casos), seguido en orden decreciente del papiloma y del granuloma piogénico. Cuando el ameloblastoma periférico crece en la mucosa alveolar edéntula en pacientes que portan prótesis, puede ser diagnosticado como una irritación hiperplásica debido a dicha prótesis. El diagnóstico correcto requiere una evaluación histológica(6).

4. Localización

La localización más frecuente de este tipo de ameloblastoma son los tejidos blandos del área retromolar mandibular, seguida por la tuberosidad maxilar. La mayoría de estos tumores se localizan en la zona lingual de la mandíbula(7).

5. Patogénesis

Universalmente se consideran o son válidos dos teorías. Una primera teoría, que postula que estas lesiones que están localizadas en su totalidad dentro del tejido conectivo de la encía no muestran una continuidad con el epitelio superficial, y es separado de este por una banda de colágeno debido al crecimiento de células remanentes de la lámina dental, que está en los tejidos blandos que rodean el germen dentario. Estas células remanentes, o perlas de Serres, normalmente se encuentran en los tejidos normales adyacentes al ameloblastoma periférico.

Y una segunda teoría, defendiendo que estas lesiones podrían crecer desde la superficie epitelial, en algunos casos en uno o pocos sitios, y en otros casos de forma multifocal. La hipótesis de que la continuidad entre el tumor y la superficie epitelial es fortuita, y que simplemente representa una fusión del tumor subyacente con la superficie epitelial parece improbable, debido a su infrecuente aparición(6).

6. Patología

6.1 Macroscópica

El ameloblastoma periférico está compuesto por una masa esponjosa firme, de un color rosado a rosado-grisáceo. En el corte superficial puede contener mínimos espacios quísticos rellenos con un fluido amarillento-blanquecino claro. A veces presenta pequeñas zonas de calcificación (6).

6.2 Microscópica

El ameloblastoma periférico presenta todas las características histológicas del ameloblastoma convencional. En la mayoría de las islas epiteliales podemos encontrar una empalizada de células basales, presentando áreas acantomatosos, difíciles de distinguir del carcinoma de células basales. Sin embargo, aunque histológicamente se parezca a un ameloblastoma, su comportamiento biológico es completamente distinto, evitándose una cirugía innecesaria, extensa, y a veces mutilante, gracias al diagnóstico histológico.

La variante maligna del ameloblastoma periférico es extremadamente rara. Y debe hacerse un diagnóstico diferencial con el carcinoma de células basales de origen mucoso, extensiones de tumores de piel, o tumores de glándulas salivares con un patrón periférico empalizado (6,7).

7. Tratamiento y tasa de recidiva

El tratamiento actual de elección, consiste en la remoción conservadora de la lesión con márgenes libres de enfermedad. La tasa de recidiva del ameloblastoma periférico es rara, y es más por una remoción incompleta de la lesión que por su agresividad. Su tasa de recurrencia es del 16%, siendo obligatorio un tiempo de seguimiento prolongado, con el fin de evitar una recidiva benigna del ameloblastoma periférico como un carcinoma ameloblástico.

El hueso cortical de la mandíbula representa una fuerte barrera para el poder invasivo que presenta el ameloblastoma convencional, siendo también una barrera eficiente para la invasión del ameloblastoma periférico. Este tumor debe verse como una lesión relativamente inocua con escasez total de invasividad (6,7).

Ameloblastoma metastatizante

1. Terminología

El ameloblastoma metastatizante es un ameloblastoma que metastatiza a pesar de su apariencia histológica benigna.

2. Epidemiología

En los Estados Unidos, la incidencia anual de ameloblastomas malignos (por ejemplo el carcinoma ameloblástico o el raro ameloblastoma metastatizante) es de 1.79 casos por millón de población, incrementando con la edad de los pacientes.

3. Aspectos clínicos y radiológicos

El ameloblastoma metastatizante está definido por su comportamiento clínico más que por su histología. El diagnóstico puede ser únicamente retrospectivo, es decir, una vez se originan los depósitos metastásicos. El término “ameloblastoma atípico” se ha usado para referirse a lesiones con resultados fatales debido a varias razones (por ejemplo metástasis, atipia histológica, o propagación local implacable), aunque debe evitarse. Normalmente existe un largo período de latencia antes de que se produzca la metástasis, y en algunos casos se produce tras la reintervención quirúrgica.

4. Localización

La mandíbula es el sitio primario que más frecuentemente está afectado, más que el maxilar. Y la lesión primaria es normalmente un ameloblastoma convencional. Los depósitos metastásicos se encuentran con mayor frecuencia en el pulmón (ocurriendo en el 70% de los casos), seguido de los nódulos linfáticos (en el 28% de los casos), y el hueso (en el 12% de los casos).

5. Histopatología

Para que se realice su diagnóstico, tanto las lesiones primarias como las metastásicas deben presentar características histológicas de un ameloblastoma benigno. No existen características específicas que predigan metástasis. Los ameloblastomas metastatizantes con una atipia significativa son carcinomas ameloblásticos.

6. Tratamiento y tasa de recidiva

La tasa de supervivencia a los 5 años es del 70%, aunque la supervivencia depende del lugar donde esté localizado la metástasis y la accesibilidad quirúrgica. Tanto la radioterapia como la quimioterapia no ha demostraron beneficios (7).

Ameloblastoma	Prevalencia	Década de la vida	Sexo	Aspectos Clínicos	Aspectos Radiológicos	Localización	Patogénesis	Patología Macroscópica	Patología Microscópica	Tratamiento	Recidiva
Convencional	0.5/1.000.000 habitantes	4ª-5ª	Sin predilección	Crecimiento lento, localmente invasivo. Dolor muy leve Expansión cortical ("crepitación o cáscara de huevo)	Multilocular en la mayoría de casos ("panal de abeja" o "pompas de jabón)	Mayormente mandibular (región posterior)	Restos de la lámina dental. Mutaciones de los componentes MAPK (BRAF, KRAS, y FGFR2)	Masa blanco-grisácea que reemplaza hueso.	Folicular. Plexiforme. Acantomatoso. Células granulares. Desmoplásico. Células basales.	Cirugía radical con márgenes amplios.	50% a los 5 años.
Uniquístico	5-22%	2ª	Mayor en hombres	Expansión ósea, indolora, y asintomática	Unilocular en la mayoría de casos, reabsorción radicular, y perforación cortical	Mayormente mandibular (región posterior y rama ascendente)	Restos de la lámina dental. Mutación BRAFV600E y SMO	Uno o varios papilomas intraluminales, y/o una capa o nódulos focales intramurales	Luminal Intraluminal Mural	Cirugía conservadora, excepto en la variante mural.	Baja (10 años o más tras tratamiento inicial)
Extraóseo/Periférico	1-10%	5ª- 7ª	Mayor en hombres	Lesión indolora, crecimiento exofítico y en tejidos blandos. No afecta al hueso subyacente	Ligera erosión o depresión superficial del hueso	Tejidos blandos del área retromolar (zona lingual mandibular)	Perlas de Serres.	Masa esponjosa firme, de color rosado-grisáceo	Mismas características histológicas que ameloblastoma convencional.	Cirugía conservadora	Rara

Tabla 1. Resumen de las características epidemiológicas, aspectos clínicos y radiológicos, patogénesis, patología macroscópica y microscópica, tratamiento y tasa de recidiva.

Conceptos moleculares en la patogénesis del ameloblastoma

1. Expresión proteica y su rol en la patogénesis del ameloblastoma

Numerosos estudios han identificado marcadores potenciales pronóstico y terapias dirigidas para el ameloblastoma. Existen diversos procesos moleculares implicados en el ameloblastoma, incluyéndose aquellos involucrados en la remodelación ósea, apoptosis, y desarrollo dentario. Además, varios artículos muestran diferentes proteínas de señalización celular en el ameloblastoma que median aspectos cruciales del crecimiento tumoral, específicamente de la proliferación celular, motilidad, y diferenciación.

Summary of therapeutic and prognostic markers for ameloblastoma.		
Therapeutic targets	Function	Therapy
OPG, RANKL, RANK	Bone remodeling factors	Denosumab
BRAFV600E	Serine/threonine kinase	Vemurafenib
Akt	Serine/threonine kinase	Perifosine
EGFR	Receptor tyrosine kinase	Cetuximab
HER4	Receptor tyrosine kinase	Trastuzumab
Prognostic markers	Function	
Fas, FasL, caspase 3	Apoptosis	
MDM2, p53	Cell cycle regulation	
Syndecan-1	Extracellular matrix protein	
Snail	EMT inducer	
CD10	Neutral endopeptidase	

Tabla 2. Resumen de los marcadores terapéuticos y pronósticos para el ameloblastoma.

2. Factores de remodelación ósea

La superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF) está compuesta de 19 ligandos y 29 receptores. Esta superfamilia tiene diferentes roles biológicos, como mediadores de la inflamación, apoptosis, proliferación, invasión, angiogénesis, metástasis, y morfogénesis. Sin excepción, todos los miembros exhiben actividad pro-inflamatoria a través de la activación del factor κ B de transcripción del factor nuclear (NF- κ B). La reabsorción ósea es dependiente del ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B (RANKL), un miembro de la familia TNF que es esencial para la formación de los osteoclastos, actividad, y supervivencia en los estados normales y patológicos de la remodelación ósea. El receptor activador del factor nuclear κ B (RANK) está presente en la superficie de los osteoclastos y es activado mediante RANKL. La osteoprotegerina (OPG) también media la remodelación ósea, ya que es un receptor soluble y secretado que se une a RANKL y altera las interacciones RANKL/RANK. De este modo, la maduración y actividad de los osteoclastos está regulada por la interacción entre estas proteínas.

El Denosumab es un anticuerpo monoclonal que previene que RANKL se una a su receptor, RANK, de esta manera inhibe el desarrollo, activación, y supervivencia de los osteoclastos. Este es administrado mediante una inyección subcutánea en bolo, eliminando la necesidad de infusión intravenosa.

3. Intermediarios de señalización celular

3.1. BRAF

La señalización celular realiza diversos procesos celulares que van desde el metabolismo hasta la proliferación. Existen numerosas vías de señalización activadas a través de señales tanto intracelulares como extracelulares. La vía de señalización proteína quinasa Ras/proteína activada por mitógenos (Ras/MAPK) está activada extracelularmente, y controla procesos celulares como la proliferación y diferenciación celular a través de la cascada de fosforilación. Los genes Ras codifican proteínas de unión a nucleótidos de guanina muy similares, como p21Ras. Una vez activados, estos contribuyen a la activación de las serina / treonina quinasa de Raf: Raf1, BRAF y ARAF. La Raf activada fosforila y activa las MAPK quinasa MEK1 y MEK2 (MAPK / ERK quinasa). Estas quinasa activan extracelular quinasa regulada por señal (ERK) 1 y ERK2 que se translocan a el núcleo, lo que resulta en la transcripción de genes.

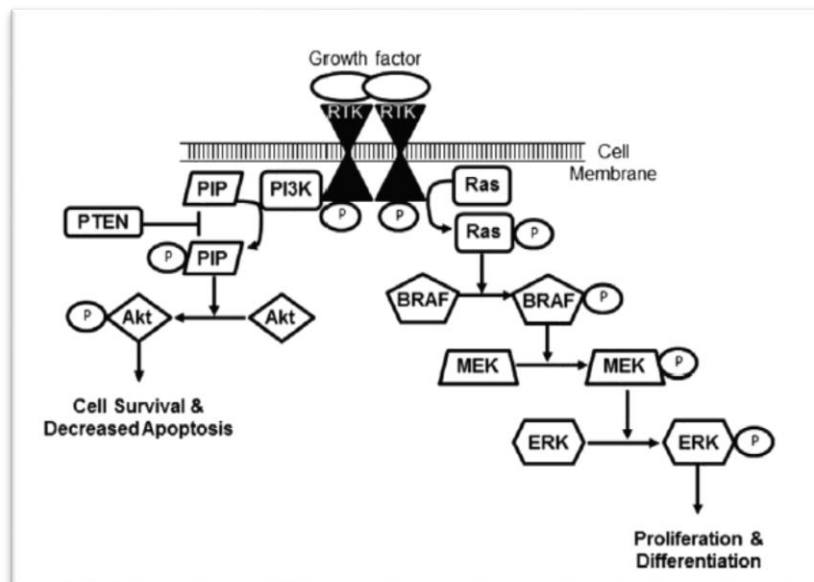


Fig. 7. Las vías de señalización celular están desreguladas en el ameloblastoma. Numerosas vías de señalización celular se activan en el ameloblastoma y es probable que contribuyan a la progresión tumoral. Se observa fuerte expresión de pAkt y PI3K en el ameloblastoma, y la expresión de PTEN disminuye, lo que indica una señalización aberrante a través de la vía de Akt. Además, la mutación BRAFV600E se identifica en ameloblastoma y esto da como resultado BRAF constitutivamente activo, que conduce a la activación de la señalización de MEK / ERK en células tumorales. P = forma fosforilada, RTK = receptor tirosina quinasa.

BRAF es un intermediario de ruta Ras / MAPK y es un potente activador de MEK. Se identifican más de 40 mutaciones diferentes en BRAF gen en cáncer humano. Noventa por ciento de las mutaciones BRAF se explican por una mutación que resulta en un cambio en el residuo 600 que sustituye una glutamina por valina (V600E). La mutación BRAFV600E da como resultado BRAF constitutivamente activo, que a su vez activa la señalización de MEK / ERK en células tumorales. En un estudio de Kurppa y cols(13)., dos tercios de las células epiteliales derivadas del ameloblastoma expresaban la mutación BRAFV600E.

Vemurafenib se une selectivamente al sitio de unión a ATP de BRAFV600E quinasa e inhibe su actividad. Esto disminuye la señalización de MAPK en células tumorales que expresan BRAFV600E quinasa y reducen la proliferación de células tumorales. Vemurafenib está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con cáncer irsecable o melanoma metastásico que lleva la mutación BRAFV600E. Se administra por vía oral; por lo tanto, puede inducir una variedad de efectos secundarios similares a otros agentes quimioterapéuticos.

3.2. Intermediarios de la vía Akt

Akt es otro intermediario de señalización celular que funciona bajo muchos receptores del factor de crecimiento y proporciona señales de supervivencia que protegen las células de la apoptosis. Las tirosina quinasa receptoras del factor de crecimiento reclutan fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) a la membrana plasmática. Aquí, PI3K fosforila los fosfoinosítidos localizados en la membrana, que reclutan Akt inactiva. Akt es luego fosforilada por las quinasa reguladoras en la proximidad y Akt fosforilada (pAkt) regula numerosas moléculas que suprimen la apoptosis y promueven la supervivencia celular. Finalmente, la fosfatasa y el homólogo de tensina eliminados en el cromosoma 10 (PTEN) regulan negativamente la ruta de señalización de Akt, y las alteraciones de estos intermediarios se identifican en una variedad de tumores humanos. La vía de señalización Akt se muestra en la figura 2.

Los datos sugieren que la vía de Akt puede desempeñar un papel en la reducción de la apoptosis y un aumento de la proliferación celular en tumores odontogénicos. Un estudio de Kumamoto y cols(14). mostró una fuerte reactividad pAkt y PI3K en ameloblastomas. La expresión de PI3K se observó en células basales, desmoplásicas, plexiformes y variantes foliculares del ameloblastoma, aunque se observó una expresión significativamente mayor en el ameloblastoma plexiforme en comparación con la variante folicular. El nivel de expresión de PTEN fue significativamente menor en el ameloblastoma en comparación con los gérmenes dentarios. Sin embargo, la expresión de PTEN dentro de las variantes tumorales fue similar a topAkt y P13K. Por lo tanto, esta disminución de la expresión de PTEN podría desempeñar un papel en la promoción de la proliferación neoplásica del epitelio odontogénico.

La perifosina es un compuesto de alquilfosfocolina oralmente activo con actividad antineoplásica. Inhibe la fosforilación de Akt y sus dianas, ya que la perifosina bloquea de forma reversible la translocación de Akt a la membrana plasmática. Es un agente terapéutico novedoso que funciona de forma sinérgica con otros medicamentos (cetuximab o erlotinib) para inhibir la proliferación de células de cáncer de mama y próstata.

3.3 Receptor del factor de crecimiento epidérmico y proteínas relacionadas

La EGFR es una tirosina quinasa receptora transmembrana de superficie celular que activa la señalización mitogénica a través de las rutas MAPK y PI3K. El EGFR regula la proliferación de células tanto normales como neoplásicas. Además de EGFR, HER2, HER3 y HER4 son receptores tirosina quinasa que tienen funciones similares en la oncogénesis y citodiferenciación tumoral. La terapia dirigida anti-EGFR como cetuximab puede usarse en el tratamiento de la enfermedad recurrente. Actualmente, el cetuximab se administra por vía intravenosa, lo que produce efectos secundarios debilitantes. Por lo tanto, es poco probable que esta terapia sea útil en el tratamiento de los ameloblastomas típicos. Sin embargo, la terapia anti-EGFR podría ser beneficiosa en casos que son difíciles de manejar a través de la terapia quirúrgica.

4. Genes supresores tumorales

El gen supresor tumoral p53 es un factor transcripcional que regula la expresión de genes implicados en la detención del ciclo celular o la apoptosis en respuesta al daño genómico o al estrés celular. La mutación o pérdida de heterocigosidad en el gen p53 y/o la acumulación del producto de la proteína p53 se asocia con un aumento de la proliferación celular y la transformación maligna. Además, p53 actúa como un gen supresor tumoral en el complejo p53-MDM2-p14ARF. La proteína MDM2 forma un complejo compuesto tanto con proteínas p53 mutantes como de tipo salvaje, e inactiva la función p53 de tipo salvaje, dando como resultado la génesis tumoral o el desarrollo de tumores. El producto del gen p14ARF interactúa directamente con MDM2 y neutraliza la inhibición mediada por MDM2 de p53. Las mutaciones en el gen p53 aumentan en MDM2 y se observan disminuciones en los productos del gen p14ARF en varias neoplasias malignas. Por lo tanto, los niveles alterados de estas moléculas pueden afectar tanto la proliferación como la apoptosis en algunas variantes de ameloblastoma.

5. Proteínas relacionadas con matriz extracelular

La matriz extracelular (ECM) rodea a las células y está compuesta de una variedad de proteínas y polisacáridos que se secretan localmente y se ensamblan en una red organizada en estrecha asociación con la superficie de las células de las que se derivan. Es una estructura activa que tiene un rol complejo en la regulación del comportamiento de las células que lo contactan; influye en la supervivencia, el desarrollo, la migración, la proliferación, la forma y la función de las células.

5.1 Metaloproteinasas de la matriz

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) comprenden una familia de endopeptidasas dependientes de zinc que tienen la capacidad de degradar los componentes de la matriz extracelular. A través de esta actividad proteolítica, las MMP pueden promover la invasión y proliferación de células neoplásicas. Las MMP se clasifican como colagenasas, gelatinasas, estromelisininas o matrilisininas en función de su sustrato de degradación. La expresión y la actividad de las MMP aumentan en casi todos los tipos de cáncer humano, y esto se correlaciona con el estadio tumoral avanzado, la invasión aumentada, la metástasis y la supervivencia acortada. MMP-2, MMP-9 y MMP-13 son activados por las vías de señalización de Wnt, lo que resulta en la activación de señales de desarrollo y proliferativas.

Los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas de la matriz (TIMP) son moléculas reguladoras importantes que inhiben la expresión y actividad de MMP. Dado que los TIMP contrarrestan los efectos de las MMPs, no está claro cómo la elevación de los TIMP y MMP contribuye de forma concomitante a la patogénesis del ameloblastoma. Sin embargo, los estudios en un modelo de xenoinjerto sugieren que la administración de TIMP-2 inhibe el crecimiento del ameloblastoma(15). Por lo tanto, las terapias que aumentan la actividad de TIMP pueden ser eficaces en el tratamiento del ameloblastoma. Estas formulaciones consisten en dosis bajas de doxiciclina que se aplican por vía tópica.

5.2. Syndecan-1

Syndecan-1 (CD138) es un receptor transmembrana de ECM. Este proteoglicano sulfato de heparina se une extracelularmente al factor de crecimiento y a las moléculas de la matriz e inicia numerosas cascadas de señalización, incluida la activación de las rutas de Ras-MAPK. Syndecan-1 también promueve la adhesión celular al ECM y retarda la migración de células cancerosas, y su pérdida disminuye la adhesión celular a sustratos de colágeno y mejora la motilidad e invasión celular. Se observan niveles alterados de esta proteína en líneas celulares de cáncer oral. Syndecan-1 modula varios procesos clave que son críticos en la génesis tumoral, como la proliferación y apoptosis de células cancerígenas, angiogénesis y metástasis. Se usa como un marcador pronóstico para diversas enfermedades malignas como el cáncer de laringe y de mama, y el mieloma múltiple.

Los niveles reducidos de syndecan-1 están implicados en el comportamiento invasivo de las células tumorales en cánceres de cabeza y cuello, pulmón, y cáncer colonrectal, y se hipotetiza que la pérdida de la expresión de syndecan-1 puede servir como marcador pronóstico de malos resultados clínicos en pacientes con lesiones odontogénicas.

5.3. Factores Implicados en la Transición Epitelial-Mesenquimal

La transición epitelial-mesenquimal (EMT) es un mecanismo por el cual las interacciones célula-célula y ECM se alteran para liberar las células epiteliales del tejido circundante; el citoesqueleto se reorganiza y las células adquieren la capacidad de moverse a través de la EMC. EMT es integral en el desarrollo, la curación de heridas y el comportamiento de células madre, y contribuye patológicamente a la fibrosis y la progresión del cáncer. Las proteínas inductoras EMT, como Snail y Slug (Snail 2) son miembros de la superfamilia represora de la transcripción del dedo de zinc. SIP1 y Twist también están implicados en EMT. SIP1 es un factor de transcripción ZEB, y Twist es un miembro de la familia de factores de transcripción hélix-bucle-hélix. Estos genes median diversas funciones biológicas tales como la diferenciación celular, la motilidad celular, la regulación del ciclo celular y la apoptosis. En la oncogénesis, estas proteínas regulan negativamente la expresión de E-cadherina, un regulador bien conocido de EMT. Además, Snail y Slug regulan, mediante incremento, las MMP que degradan la ECM, promoviendo así la invasión. Por lo tanto, estas proteínas probablemente tengan un papel crucial en la invasividad tumoral del ameloblastoma.

6. CD10

CD10 es una glicoproteína transmembrana. Funciona como una endopeptidasa neutra y es miembro de la familia de la metaloproteasa. CD10 está involucrado en la escisión e inactivación de ciertas hormonas peptídicas importantes para la transducción de señales. Se expresa en carcinoma de células gástricas y renales, y melanomas.

Varios estudios muestran que CD10 podría ser un buen marcador para diferenciar entre tumores primarios y metástasis, y por lo tanto, este marcador es probablemente útil para evaluar la progresión tumoral.

3. Objetivos

El objetivo de esta revisión sistemática es realizar una actualización de la literatura científica sobre el ameloblastoma, en lo referente a su epidemiología, aspectos clínicos y radiológicos, localización, patogénesis, patología (tanto macroscópica como microscópica), y su tratamiento y tasa de recidiva.

El objetivo final es comprobar la existencia de biomarcadores genéticos que estén relacionado con la patogénesis del ameloblastoma, y si las terapias genéticas dirigidas son útiles y eficaces para el tratamiento de este tipo de tumores.

4. Material y métodos

Para ello, se llevó a cabo una revisión bibliográfica en Medline/PubMed y en Scopus, con el objetivo de encontrar el mayor número de artículos posibles sin obviar ninguno de ellos.

Para la búsqueda en Medline/PubMed se utilizó la búsqueda avanzada mediante “MeSH Database” y se obtuvo lo siguiente:

("Ameloblastoma/anatomy and histology"[Mesh] OR "Ameloblastoma/blood"[Mesh] OR "Ameloblastoma/classification"[Mesh] OR "Ameloblastoma/complications"[Mesh] OR "Ameloblastoma/congenital"[Mesh] OR "Ameloblastoma/diagnosis"[Mesh] OR "Ameloblastoma/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Ameloblastoma/epidemiology"[Mesh] OR "Ameloblastoma/etiology"[Mesh] OR "Ameloblastoma/genetics"[Mesh] OR "Ameloblastoma/immunology"[Mesh] OR "Ameloblastoma/microbiology"[Mesh] OR "Ameloblastoma/mortality"[Mesh] OR "Ameloblastoma/pathology"[Mesh] OR "Ameloblastoma/prevention and control"[Mesh] OR "Ameloblastoma/statistics and numerical data"[Mesh] OR "Ameloblastoma/surgery"[Mesh] OR "Ameloblastoma/therapy"[Mesh] OR "Ameloblastic Carcinoma")

Una vez aplicada la búsqueda se encontraron un total de 2892 artículos, tras aplicar una serie de criterios de inclusión (artículos que estuvieran publicados en los últimos 5 años, que fueran de exclusividad en humanos, y que estuvieran en inglés) se obtuvo un total de 368 artículos.

Respecto a Scopus se llevó a cabo el mismo tipo búsqueda eliminando los términos “Mesh” que se habían utilizado en Medline/PubMed, obteniéndose un total de 204 artículos (tras aplicar los mismos criterios de inclusión usados en Medline/PubMed: en los últimos 5 años, en humanos, y en inglés).

Tras la obtención de los artículos se procedió a la lectura de los resúmenes siguiendo una serie de criterios de inclusión y de exclusión:

1. Criterios de inclusión:

- a. Artículos con información actual y diferente de la que conocemos sobre los ameloblastomas.
- b. Estudios en humanos.
- c. Estudios publicados en los últimos 5 años.

2. Criterios de exclusión:

- a. *Case Reports*.
- b. Estudios o ensayos clínicos cuya muestra de ameloblastomas total fuera menor a 10 casos.
- c. Estudios con un tiempo de seguimiento mínimo de 1 año.
- d. Revisiones sistemáticas o metanálisis cuyos artículos incluidos no fueran los mismos que los seleccionados individualmente en el apartado de resultados.

Tras finalizar la lectura completa de los resúmenes se obtuvieron un total de 74 artículos (46 artículos pertenecientes a la búsqueda realizada en Medline/PubMed, y 28 artículos obtenidos de Scopus). Y se realizó la lectura completa de los artículos.

Una vez leídos los artículos se obtuvo un total de 41 artículos, los cuales se introdujeron en la revisión sistemática para su estudio. Con el fin de no obviar ningún artículo hasta la finalización o presentación de la revisión sistemática, se creó una alerta en Medline/PubMed con el objetivo de enviar (vía email) aquellos estudios que fueron publicados con posterioridad a la realización de la búsqueda, incluyéndose un total de 2 artículos en la revisión sistemática para su estudio, siendo 43 artículos en total.

El proceso de selección está ilustrado en la Fig. 8.

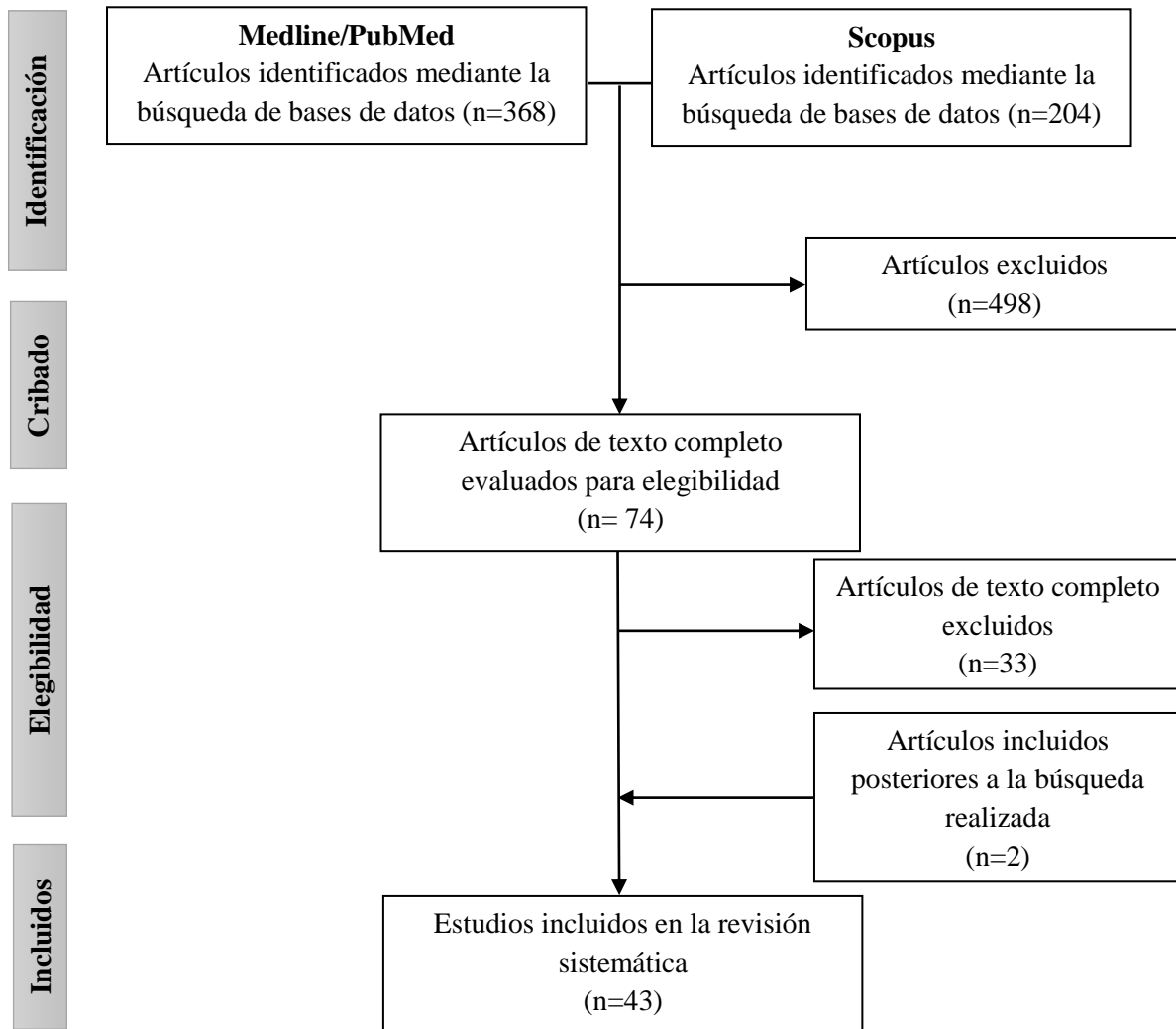


Fig. 8. Diagrama de flujo (formato PRISMAS) del proceso de selección y cribado.

5. Resultados

Una vez realizada la lectura de todos los artículos con el objetivo de incluirlos en el estudio, se procedió a un análisis de manera minuciosa e individualizada de cada artículo para la posterior elaboración de una tabla en la que pudiéramos englobar la totalidad de los artículos mediante una serie de parámetros.

Autor del artículo y año de publicación	Número de Casos Estudiados	Sexo (ratio) de los casos estudiados	Edad media de los casos seleccionados	Localización media de los casos seleccionados	Tamaño medio de los casos estudiado	Tipo Histológico de los casos estudiados	Marcadores analizados en el estudio	Resultados del estudio	Validez del estudio
Bologna-Molina R y cols. 2016 (50)	168 Ameloblastomas (ABs), 1 Carcinoma ameloblástico (AC), y 5 Gérmenes dentarios	Ratio hombre:mujer 1:1 (84 hombres y 85 mujeres)	39.2 años (rango entre 2-79 años)	92% mandibular (mayor incidencia en la región posterior)	5.1 cm (rango 3-6 cm)	71 AMs (42%): <ul style="list-style-type: none"> • 48 PAMs • 16 FAMs • 7 AAMs 93 UAs (55%): <ul style="list-style-type: none"> • 58 IUAs • 27 MUAs • 8 LUAs 4 DAs 1 ACs 5 Gérmenes dentarios	Tumor de Wilms gen 1 (WT1)	Gérmenes dentarios negativos a WT1. Ameloblastomas 54.7% expresión WT1 (76.1% AMs vs 40.9% UAs). DAs negativos a WT1. ACs positivo a WT1. AAMs 71.4% fuerte positividad a WT1.	Este estudio demuestra que la expresión de WT1 puede influenciar la patogénesis del ameloblastoma mediante variación de sus niveles de expresión en diferentes tipos histológicos.
Florescu A y cols. 2012 (16)	17 Ameloblastomas (ABs)	Ratio hombre:mujer 1.83:1 (11 hombres y 6 mujeres)	39.2 años (rango entre 27-71 años)	88.23% mandibular (mayor incidencia en la región molar)	NR	17 AMs <ul style="list-style-type: none"> • 12 FAMs • 3 AAMs • 2 GCAMs 	MMP-9 (metaloproteinasa 9), TIMP-2 (inhibidor de la metaloproteinasa 2), E-cadherina, y Vimentina	MMP-9 <ul style="list-style-type: none"> • 76.5% de los casos TIMP-2 <ul style="list-style-type: none"> • Presente en todos los casos. E-cadherina <ul style="list-style-type: none"> • Presente en todos los casos. Vimentina <ul style="list-style-type: none"> • 17.6% 	Este estudio demuestra que la MMP-9 y TIMP-2 están involucrados en la invasión local del ameloblastoma, más probablemente mediante la monitorización de la remodelación ECM (matriz extracelular), con el estroma jugando un papel activo en el crecimiento de este tumor. E-cadherina y Vimentina están involucrados en el control del comportamiento ameloblástico local mediante proceso ECM (transición mesenquimal-epitelial).

<p>Costa SFS y cols. 2017 (57)</p>	<p>10 Ameloblastomas (ABs), y 8 Folículos dentales.</p>	<p>Ratio hombre:mujer 1:2.33 (7 mujeres y 3 hombres)</p>	<p>33.5 ± 10.47 años (rango entre 21-50 años)</p>	<p>100% mandibular</p>	<p>NR</p>	<p>10 AMs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 7 FAMs • 3 PAMs 	<p>22 genes relacionados con la apoptosis (BAD, BAX, BCL2L11, BCLAF1, BID, BIK, BNIP3L, CASP3, CASP9, CIDEB, CRADD, DAPK1, DFFA, FADD, GADD45A, HRK, LTBR, TNFRSF21, TNFRSF25, TP53, BIRC2, y APAF1)</p>	<p>Estado metilación ADN: 47.2% TNFRSF25 en ABs vs 79.3% en folículos dentales. 33.2% BCL2L11 en ABs vs 58.3% en folículos dentales. Perfil de expresión génica: Mayor expresión BCL2L11 en ameloblastoma que en folículos dentales (P < 0.05) No se observaron diferencias significativas en TNFRSF25 en ameloblastomas vs folículos dentales (P > 0.05)</p>	<p>Este estudio demuestra que la transcripción del gen relacionado con la apoptosis BCL2L11 está posiblemente regulado por la metilación de ADN en ABs.</p>
<p>Fregnani ER y cols. 2017 (25)</p>	<p>73 Ameloblastomas (ABs)</p>	<p>35 (47.9%) hombres y 38 (52.1%) mujeres</p>	<p>29 pacientes tenían ≥ 34.7 años, y 44 pacientes < 34.7 años.</p>	<p>86.3% (63 casos) mandibular, y 13.7% (10 casos) maxilar</p>	<p>30 ABs medían ≥ 7.0 cm, y 32 ABs medían < 7 cm. Se desconocían la medida de los 11 ABs restantes.</p>	<p>73 AMs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 42 PAMs • 31 No-PAMs 	<p>Citoqueratina (CK), Syndecan-1, Péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP), Factor de crecimiento epidérmico (EGFR), P53, Ki67, BRAF</p>	<p>46.6% expresión BRAF. Relacionada con recurrencias (P=0.0008), interrupción de la cortical ósea basal (P=0.05), y apariencia radiográfica multilocular (P=0.044). Asociación estadísticamente significativa con la expresión de CK8 (P=0.00077), CK16 (P=0.05), PTHrP (P=0.0082) y P53 (P=0.0087).</p>	<p>Este estudio demuestra que la mutación en BRAF quizás no cause una importante modificación de los ABs, pero está asociado con los parámetros clinicopatológicos. Sugiriendo un comportamiento más agresivo, el cual podría apoyar el futuro uso de inhibidores del BRAF para la terapia de ABs.</p>

<p>Fujita M y cols. 2013 (47)</p>	<p>40 Ameloblastomas (ABs)</p>	<p>24 mujeres y 16 hombres</p>	<p>27.6 años</p>	<p>36 mandibular y 4 maxilar</p>	<p>NR</p>	<p>La mayoría de casos eran foliculares, aunque también se observaron patrones plexiforme.</p>	<p>HSP27 (proteína de choque térmico) y pHSP27 (proteína de choque térmico fosforilada) CK8 (citoqueratina), CK13, CK14, y CK19.</p>	<p>Mayor expresión HSP27 comparado con pHSP27, sobretodo en áreas de metaplasia escamosa en FAMs. 89.3% HSP27 en células del retículo estrellado vs 69.4% pHSP27. En PAMs, 86.1% HSP27 en células cuboidales vs 78.6% pHSP27. CK8 expresado principalmente por las células cuboidales del PAMs. CK13 principalmente expresado por FSA. CK14 y CK19 detectado en PAMs y FAMs.</p>	<p>Este estudio demuestra la expresión relativa de HSP27 y pHSP27 en PAMs, sugiriendo que las moléculas podrían formar parte en la determinación del tipo histológico. Se considera que la expresión de HSP27 en PAMs correlacionado con la expresión de CK8, sugieren que HSP27 podría regular la expresión de CK8.</p>
<p>Martínez-Martínez M y cols. 2017 (37)</p>	<p>15 Ameloblastomas (ABs), y 5 Carcinomas ameloblásticos (AC)</p>	<p>15 ABs <ul style="list-style-type: none"> 9 mujeres y 6 hombres 9 ACs <ul style="list-style-type: none"> 5 mujeres y 4 hombres. </p>	<p>ABs <ul style="list-style-type: none"> 33.60 años (rango entre 11-58 años) ACs <ul style="list-style-type: none"> 43.67 años (rango entre 22-65 años) </p>	<p>ABs <ul style="list-style-type: none"> 9 mandibular (la mayoría en la región posterior) 6 maxilar ACs <ul style="list-style-type: none"> 8 mandibular (región posterior) 1 maxilar </p>	<p>NR</p>	<p>15 AMs <ul style="list-style-type: none"> 12 PAMs 3 FAMs 9 ACs <ul style="list-style-type: none"> 7 PACs 2 FACs </p>	<p>CK5 (citoqueratina), CK7, CK8, CK14, CK19, Ki-67, p53, p63, Syndecan-1, E-cadherina, y β-catenina.</p>	<p>Ki-67 <ul style="list-style-type: none"> 2.37% ABs vs 23.46% ACs P53 <ul style="list-style-type: none"> 1.77% ABs vs 36.01% ACs P63 <ul style="list-style-type: none"> ABs positivo principalmente en las células columnares de capas periféricas. Y positivo en la mayoría de casos con metaplasia escamosa. ACs fuerte positividad en la mayoría de casos y células. </p>	<p>Este estudio demuestra que la expresión de Ki-67 y p53 era mayor en ACs que ABs, sugiriéndolos como mejores marcadores de transformación maligna. La expresión de p63 fue mayor en ACs, sugiriendo una pérdida de maduración de las células malignas epiteliales. La expresión de CKs 5 y 19 estaba alterada en ACs en relación con ABs, pero no parecía estar relacionado con la transformación maligna. No se encontraron evidencias en la pérdida de adhesión molecular de CD138, E-cadherina y β-catenina en ACs en relación con ABs.</p>

<p>Oh KY y cols. 2017 (44)</p>	<p>82 Tumores epiteliales odontogénicos</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>60 ABs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 AMs • 20 UAs • 20 RAs (16 AMs y 4 UAs) <p>6 ACs</p> <p>10 Tumores odontogénicos adenomatoideos (AOTs)</p> <p>6 Tumores odontogénicos epiteliales calcificantes (CEOTs)</p>	<p>Twist y Snail</p>	<p>TWIST</p> <p>Células tumorales</p> <ul style="list-style-type: none"> • 46.7% ABs • 83.3% ACs • 30.0% AOTs • 16.7 CEOTs <p>Células del estroma</p> <ul style="list-style-type: none"> • 96.7% ABs • 100% ACs • 10.0% AOTs • 33.3% CEOTs <p>SNAIL</p> <p>Células tumorales</p> <ul style="list-style-type: none"> • 66.7% ABs • 100% ACs • 80.0% AOTs • 100% CEOTs <p>Células del estroma</p> <ul style="list-style-type: none"> • 90.0% ABs • 83.3% ACs • 90.0% AOTs • 100% CEOTs 	<p>Este estudio demuestra que la expresión de Twist y Snail pueden afectar EMT (transición mesenquimal-epitelial) en ACs y pueden estar involucrados en la recurrencia de ABs. La expresión de Twist en el estroma puede estar asociado con el comportamiento clínico agresivo de los tumores odontogénicos epiteliales.</p> <p>Además, la secuencia metabólica Twist-Snail puede participar en el desarrollo y progresión de los tumores odontogénicos, y la interacción tumor-estroma en tumores odontogénicos, pudiendo estar mediado por Snail.</p>
<p>Sánchez-Romero C y cols. 2017 (24)</p>	<p>53 Ameloblastomas (ABs), 3 Carcinomas ameloblásticos (ACs), y 10 Gérmenes dentarios humanos (TGs)</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>38 AMs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24 PAMs • 14 FAMs <p>15 UAs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 IUA • 4 MUA • 7 LUA 	<p>Podoplanin (D2-40), LMVD (densidad microvascular linfática), y MVD (densidad microvasos) (CD34 y CD105)</p>	<p>Podoplanin</p> <ul style="list-style-type: none"> • 79% TGs • 82.4% ABs (86.85% ABs vs 80% UAs) • 27% ACs <p>LMVD</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18.7 ABs (20.2 AMs vs 13.8 UAs) • 73.09 ACs • 0 TGs <p>MVD</p> <ul style="list-style-type: none"> • CD34 similar entre AMs y UAs, y ABs y ACs. • CD105 mayor en AMs vs UAs, y en ACs vs ABs. <p>Diferencia significativa en la expresión de podoplanin, LMVD, y MVD entre las variantes histológicas de ABs.</p>	<p>Este estudio demuestra que los ACs mostraron mayor vascularización linfática peritumoral, la cual podría estar relacionada con su potencial metastásico.</p> <p>TGs y ABs tenían expresión similar de podoplanin, mientras en ACs era menor, sugiriendo que el podoplanin no estaría relacionado con la agresividad de estos tumores odontogénicos malignos.</p> <p>Alta neoangiogénesis estaba presente en los ABs y ACs más agresivos, que en UAs.</p>

<p>Yanatatsane ejit P y cols. 2013 (53)</p>	<p>82 Ameloblastomas (ABs), y 140 Muestras de sangre de población sana.</p>	<p>82 ABs</p> <ul style="list-style-type: none"> 50% (41 casos) hombres vs 50% (41 casos) mujeres. 	<p>82 ABs</p> <ul style="list-style-type: none"> 35.96 años (41.54 años en hombres y 31.39 años en mujeres) 	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>82 ABs</p> <ul style="list-style-type: none"> 59 AMs 23 UAs 	<p>Gen XRCC1 (codón 194, 280, y 399)</p>	<p>Halotipos GGT (codón 194), AGC (codón 280), y GGC (codón 399) fueron los que más se encontraron:</p> <ul style="list-style-type: none"> GGC como halotipo protector (21.62% ABs vs 37.61% Control) AGT halotipo de riesgo (10.37% ABs vs 2.87% Control) 	<p>De los 3 codones analizados, se encontró que el halotipo GGC era protector y el AGT de riesgo. Ambos formar parte del alelo G del codón 280, y éste no estaba presente en ABs de la población de Thai.</p> <p>Concluyendo que el gen XRCC1 podría ser un marcador molecular útil para el diagnóstico de ABs en la población de Thai.</p>
<p>Da Silva AD y cols. 2016 (17)</p>	<p>25 Ameloblastomas (ABs), y 5 Carcinomas ameloblásticos (ACs).</p>	<p>18 AMs</p> <ul style="list-style-type: none"> 9 hombres, 7 mujeres, y 2 desconocidos. <p>7 UAs</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 hombres, y 5 mujeres. <p>5 ACs</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 hombres, y 3 desconocidos. 	<p>AMs (39.33 ± 20.87 años), UAs (33.83 ± 21.91 años), y ACs (66.66 ± 22.47 años)</p>	<p>18 AMs</p> <ul style="list-style-type: none"> 12 mandibular y 6 maxilar. <p>7 UAs</p> <ul style="list-style-type: none"> 7 mandibular. <p>5 ACs</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 mandibular y 3 desconocidos. 	<p>NR</p>	<p>18 AMs</p> <ul style="list-style-type: none"> 10 FAMs 8 PAMs <p>7 UAs</p> <ul style="list-style-type: none"> 7 LUA <p>5 ACs</p>	<p>MMP-2, MMP-9 y AgNOR.</p>	<p>Expresión MMP-2 no significativa en el estroma entre ACs (77.79%), AMs (75.7%), y UAs (69.62%).</p> <p>Mayor expresión MMP-9 en el estroma de AMs (59.42%) vs UAs (39.09%). Y mayor expresión en las células tumorales de ABs vs ACs.</p> <p>Diferencia significativa en la expresión AgNOR en ACs (68.40%) vs AMs (38.33%) y UAs (40.86%).</p>	<p>Este estudio demuestra que la actividad de proliferación celular está relacionada con la mayor agresividad de ACs en comparación con los ABs. Alta inmunoexpresión de MMP-2 y MMP-9 se observó en todas las lesiones. Mostrando la importancia de estas enzimas en la invasión y crecimiento infiltrativo de las lesiones ameloblásticas. Así, la inhibición de estas moléculas es un enfoque terapéutico potencial para el tratamiento de tumores ameloblásticos.</p>
<p>Diniz MG y cols. 2015 (26)</p>	<p>17 Ameloblastomas (ABs), y 11 Carcinomas odontogénicos (COs).</p>	<p>17 ABs</p> <ul style="list-style-type: none"> 9 hombres y 8 mujeres. <p>11 COs</p> <ul style="list-style-type: none"> 9 hombres y 2 mujeres. 	<p>ABs 30.2 años (rango entre 9-75 años), y COs 48.4 años (rango entre 21-65 años)</p>	<p>17 ABs</p> <ul style="list-style-type: none"> 13 mandibular y 4 maxilar. <p>11 COs</p> <ul style="list-style-type: none"> 8 mandibular y 3 maxilar 	<p>NR</p>	<p>17 ABs</p> <ul style="list-style-type: none"> 9 AMs (7 FAMs, 1 PAMs, y 1 GCAMs) 6 UAs 2 DAs <p>11 COs</p> <ul style="list-style-type: none"> 8 ACs 2 Células Fantasma 1 Células Claras 	<p>BRAFV600 y SMOF412E</p>	<p>Mutación BRAFV600</p> <ul style="list-style-type: none"> 82% ABs (83% UAs vs 78% AMs) 36% (4/11) COs, especialmente 3/8 ACs y 1/1 Carcinoma de células fantasma. <p>Mutación SMOF412E, ausente en todas las muestras.</p>	<p>Este estudio demuestra que la mutación BRAFV600 es un evento común en los ABs, sin importar el tipo histológico. Esta mutación también está presente en algunos carcinomas odontogénicos.</p> <p>Mutación SMOF412E probablemente representa un segundo evento genético en la patogénesis de los ABs.</p> <p>Estos hallazgos apoyan la posibilidad de terapia molecular para la mutación BRAFV600 en ABs y carcinomas odontogénicos</p>

<p>Safadi RA y cols. 2016 (38)</p>	<p>24 Ameloblastomas (ABs), y 5 Carcinomas ameloblásticos (ACs).</p>	<p>ABs no recurrentes (9 hombres y 9 mujeres) y ABs recurrentes (6 mujeres). ACs (2 hombres y 3 mujeres).</p>	<p>ABs no recurrentes 37.05 años (rango entre 13-78 años) y ABs recurrentes 38 años (rango entre 20-60 años). ACs 53.2 años (rango entre 23-62 años).</p>	<p>ABs no recurrentes (18 mandibular) y ABs recurrentes (6 mandibular). ACs (4 maxilar y 1 mandibular)</p>	<p>NR</p>	<p>24 ABs</p> <ul style="list-style-type: none"> 6 ABs recurrentes y 18 ABs no recurrentes 	<p>K6, K8, K16, K17, K19, maspin, Syndecan-1, α-SMA, y Ki-67.</p>	<p>No diferencias significativas queratinas, maspin, y syndecan-1 entre los grupos ($p > .05$). Aunque, la expresión de syndecan-1 (CD138) fue ligeramente menor en ABs recurrentes y ACs vs ABs no recurrentes. Ki-67 ($p=.004$) y α-SMA ($p=.002$) diferencia significativa entre los grupos.</p>	<p>Este estudio demuestra que Ki-67 es un indicador potencial de ACs. Recidiva clínica de otro ABs benigno diferente puede ser predicha mediante expresión de α-SMA. Syndecan-1 podría ser de utilidad en la indicación de una alta agresividad potencial cuando es expresado en el estroma del tejido conectivo.</p>
<p>Khalele BAEO y cols. 2016 (51)</p>	<p>37 Ameloblastomas (ABs)</p>	<p>NR</p>	<p>42.54 años (rango entre 14-62 años)</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>37 AMs</p> <ul style="list-style-type: none"> 18 FAMs 9 PAMs 4 AAMs 1 AMs Adenomatoides 1 HAMs 1 BCAMs <p>1 DAs 1 UAs</p>	<p>Tumor de Wilms 1 (WT1)</p>	<p>AMs adenomatoides y plexiformes mostraron fuerte positividad, seguido de AMs folicular y hemangiomas. ABs desmoplásico y UAs manifestaron una nota 3 (50-75%). La inmunoreactividad más débil fue en AMs acantomatosis. Respecto a las células, la inmunoreactividad fue mayor en células ameloblásticas que las del estroma y retículo estrellado.</p>	<p>Este demuestra que existe una evidencia significativa de la contribución del Gen tumoral WT1, como un oncogen, en la patogenia de los ABs.</p>
<p>Ahlem B y cols. 2015 (46)</p>	<p>37 Ameloblastomas (ABs)</p>	<p>Ratio hombre:mujer 1.3:1 (21 hombres y 16 mujeres)</p>	<p>39 años (rango entre 7-70 años)</p>	<p>94% (34 casos) mandibular y 6% (3 casos) maxilar</p>	<p>4 cm (rango de 1-15 cm)</p>	<p>32 AMs 5 UAs</p> <ul style="list-style-type: none"> 4 MUAs 1 LUAs 	<p>Ki67, CD10.</p>	<p>Ki-67</p> <ul style="list-style-type: none"> 30% Débil 49% Moderado 21% Intenso <p>CD10</p> <ul style="list-style-type: none"> 24% Negativo 27% Débil 41% Moderado 8% Intenso <p>Correlación estadísticamente significativa entre Ki-67 y recurrencia ($p=0.000$), y entre CD10 y recurrencia ($p=0.002$).</p>	<p>Este estudio demuestra que el índice de proliferación de Ki-67 y CD10 por las células del estroma parece ser un marcador significativo de invasividad local y recurrencia de ABs y, por ende, constituye factores pronóstico. Cuando estos marcadores son positivos, se requiere una vigilancia postoperatoria rigurosa y regular y podría ser indicado el tratamiento radical en los casos de recurrencia.</p>

<p>Khalil E y cols. 2015 (39)</p>	<p>30 Ameloblastomas (ABs)</p>	<p>Ratio hombre:mujer 1.3:1 (17 hombres y 13 mujeres)</p>	<p>38.07 ± 13.34 años (38.93 ± 15.72 años en hombres, y 37.2 ± 10.96 años)</p>	<p>76.7% mandibular (60% región derecha y 40% región izquierda) y 23.3 maxilar.</p>	<p>NR</p>	<p>72.6% (22 casos) AMs <ul style="list-style-type: none"> • 26.7% (8 casos) FAMs • 16% (5 casos) PAMs • 13.3% (4 casos) AAMs • 13.3% (4 casos) GCAMs • 3.3 % (1 caso) DAs <p>6.7% (2 casos) ABs recurrentes mixoides (folicular y granular) 10 % (3 casos) ABs extraóseo/periférico 10% (3 casos) ACs</p> </p>	<p>Twist</p>	<p>Twist negativo (<10%) <ul style="list-style-type: none"> • 2 PAMs, 3 FAMs, 3 ABs periférico. <p>Twist leve positivo (11-25%) <ul style="list-style-type: none"> • 3 PAMs, 4 FAMs. <p>Twist moderadamente positivo (26-50%) <ul style="list-style-type: none"> • 3 AAMs, 1 DAs, 1 FAMs, 2 GCAMs, 2 ABs mixoide, 3 ACs. <p>Twist fuertemente positivo (>50%) <ul style="list-style-type: none"> • 1 AAM, 2 GCAMs, 2 ABs mixoide, 3 ACs. </p> </p></p></p>	<p>Este estudio demuestra que la expresión de Twist fue mayor en GCAMs y AAMs. Expresión Twist fue >50% en ACs y ABs recurrentes. Intermedio en AMs, y negativo en ABs periféricos.</p>
<p>Silva FPY y cols. 2016 (54)</p>	<p>17 Ameloblastomas (ABs)</p>	<p>6 hombres y 5 mujeres.</p>	<p>30.36 años (rango entre 14-47 años)</p>	<p>63.64% en la región posterior mandibular y 36.36% en el cuerpo mandibular.</p>	<p>7.87 cm (rango 4.53-12.74 cm)</p>	<p>11 AMs <ul style="list-style-type: none"> • 2 PAMs • 3 FAMs • 1 AAMs <p>3 UAs <ul style="list-style-type: none"> • 2 LUAs • 1 MUAs <p>2 no específicos</p> </p></p>	<p>Marcadores de células madre CD90 y P75NTR</p>	<p>Expresión CD90 estadísticamente mayor en AMs vs UAs (p=0.003). Expresión P75NTR estadísticamente mayor en AMs vs UAs (p=0.007)</p>	<p>Este estudio demuestra un incremento en la expresión de CD90 y P75NTR en AMs vs UAs, sugiriendo un diferente comportamiento biológico, así como en el desarrollo del AM, probablemente relacionado con la alteración en la expresión de estos dos marcadores.</p>

<p>Brown NA y cols. 2014 (27)</p>	<p>84 Ameloblastomas (ABs), y 40 tumores odontogénicos no ameloblásticos.</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>FGFR-2-RAS-BRAF</p>	<p>De los 84 ABs se analizaron 50 ABs no descalcificantes con un 62% mutación BRAFV600E en ABs vs 3 tumores odontogénicos no ameloblásticos. Mutaciones en BRAF, RAS y FGFR2 estaban presentes en el 88% de ABs. En los 84 ABs la mutación del BRAF se asoció a una edad joven de diagnóstico (34.5 años), y en los 50 ABs no descalcificantes (33.0 años). También se asoció con la localización mandibular ($p < 0.0001$) en ambas muestras de ABs. Recurrencias tempranas se observaron en tumores BRAF V600E de tipo silvestre, en maxilar y pacientes tratados con enucleación en vez de resección. El uso de vemurafenib inhibió la proliferación de AM-1 y SK-Mel-28 (línea celular de melanoma que alberga la mutación BRAF V600E) sin afectar la proliferación de MCF7 (línea celular de cáncer de mama que no alberga ninguna mutación MAPK).</p>	<p>Este estudio demuestra que las mutaciones somáticas FGFR2-RAS-BRAF son mutaciones críticas en la patogénesis de la mayoría de ABs. Mutaciones somáticas en SMO, CTNNB1, PIK3CA, y SMARCB1 podría funcionar como mutaciones secundarias. La mutación BRAFV600E no se encontró en neoplasias odontogénicas sin epitelio ameloblástico, sugiriendo un rol potencial como marcador diagnóstico. Además, se asoció a una edad temprana de inicio mientras los casos de tipo silvestre de BRAF se desarrollaron más frecuentemente en el maxilar y mostraron tempranas recurrencias. El vemurafenib inhibió la proliferación de las células de ABs y la activación del MAPK, sugiriendo un papel potencial para el tratamiento de ABs.</p>
--	---	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	------------------------	---	---

<p>Sánchez-Romero C y cols. 2016 (42)</p>	<p>55 Ameloblastomas (ABs), 3 Carcinomas ameloblásticos (ACs), y 13 Gérmenes dentarios (TGs),</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>55 ABs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 39 AMs (25 PAMs y 14 FAMs) • 16 UAs (5 MUAs, 4 IUAs. Y 7 LUAs) 	<p>GLUT-1 y HIF-1α</p>	<p>Expresión de GLUT-1 en TGs de 214.8, 226.2 en ABs, y 241.05 en ACs.</p> <p>Se observaron diferencias significativamente estadística entre AMs y UAs (p=0.041) Cualitativamente, GLUT-1 se expresó en tres patrones principales (antiestromal, proestromal, y completo), siendo el proestromal el más expresado en ABs.</p> <p>Expresión HIF-1α fue negativa en TGs, positiva en el 27.3% ABs, y en 1 ACs.</p>	<p>Este estudio demuestra que la ausencia de acumulación nuclear de HIF-1α y la no detección inmunohistoquímica en TGs y si en ABs, sugiere que el GLUT-1 podría estar inducido por vías alternativas de hipoxia. La expresión de GLUT-1 en ABs podría estar relacionada con su agresividad, siendo interesante una comparación con otros tumores odontogénicos benignos.</p>
<p>Alin Olimid D y cols. 2014 (35)</p>	<p>22 Ameloblastomas (ABs)</p>	<p>58.3% hombres y 41.7% mujeres.</p>	<p>46.5 años (rango entre 31-62 años)</p>	<p>86.3% mandibular.</p>	<p>NR</p>	<p>18 AMs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15 FAMs • 2 AAMs • 1 GCAMs <p>4 UAs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 LUAs • 2 IUAs 	<p>P16 y Ki-67</p>	<p>Inmunoexpresión p16 en el 90.9% (mayores valores en FAMs con 75.5% e IUAs con 66.8%). El p16 indicó una reactividad específica por las células del retículo estrellado (p<0.05).</p> <p>Inmunoexpresión Ki-67 en la mayoría de casos, con mayores valores en el FAMs e IUAs. El Ki-67 indicó predisposición por las células columnares periféricas.</p>	<p>Este estudio demuestra que la inmunoexpresión de p16 y Ki-67 podrían aportar información como indicadores de la progresión de ABs y ser marcadores de la agresividad tumoral.</p>
<p>Cecim RL y cols. 2014 (33)</p>	<p>14 Ameloblastomas (ABs)</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>14 AMs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 FAMs • 4 PAMs • 1 AAMs 	<p>Moléculas relacionadas con la vía AKT (p-AKT, β-catenina, NF-B, p-NF-B, Cyclin-D1 y COX-2)</p>	<p>Todos los ABs presentaban AKT, P-AKT, β-catenina, NF-B, p-NF-B, Cyclin-D1 y COX-2, tanto en células neoplásicas como en el estroma.</p>	<p>Este estudio demuestra que as vías EGFR y AKT se basarían en cualquiera, β-catenina o NF-B, para estimular la proliferación y/o secreción de MMPs (matriz metaloproteinasas). Cyclin-D1 y COX-2 juegan un papel clave en estas dos vías. La interrelación entre estas dos redes de señalización podría ser relevante para determinar la invasividad local del ameloblastoma.</p>

<p>da Costa NMM y cols. 2016 (43)</p>	<p>20 Ameloblastomas (ABs), 8 Tumores odontogénicos quísticos calcificantes (CCOT), y 10 Folículos dentales.</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>20 AMs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 11 FAMs • 7 PAMs • 2 AAMs 	<p>NOTCH1, HIF-1α, ADAM-12, y HB-EGF.</p>	<p>La expresión de NOTCH1, HIF-1α, ADAM-12, y HB-EGF fue mayor en las células tumorales de ABs que en CCOT y células de los folículos dentales (p<0.01).</p>	<p>Este estudio demuestra que la expresión de NOTCH1, HIF-1α, ADAM-12, y HB-EGF estarían directamente asociadas con el mecanismo de invasión de ABs. La expresión de estas proteínas en ABs incrementa la hipoxia intratumoral: estas proteínas están probablemente miembros de la misma vía células durante la hipoxia, y facilitan el incremento en la formación de invadopodia e invasión tumoral.</p>
<p>González-González R y cols. 2015 (40)</p>	<p>110 Ameloblastomas (ABs)</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>38 AMs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 FAMs • 10 AAMs • 22 PAMs <p>72 UAs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 LUAs • 24 MUAs • 40 IUAs 	<p>Survivina, Bcl-2, Bax, y Ki-67.</p>	<p>La expresión de Survivin citoplásmico, y Bcl-2 fue mayor en AMs vs UAs (p<0.05), mientras que en los casos de UAs la expresión de Bax y fue mayor (p<0.05 vs MUAs). La expresión de Survivin nuclear y Ki-67 fue mayor en UAs vs AMs (p<0.05).</p>	<p>Este estudio demuestra que la expresión citoplásmica de Survivin, Bcl-2, y Bax está relacionada con el comportamiento de los AMs, y posiblemente el incremento en la expresión de Ki-67 y Survivin nuclear en UAs está asociado con la morfología epitelial.</p>
<p>Sah P y cols. 2013 (18)</p>	<p>18 Ameloblastomas (ABs)</p>	<p>13 hombres y 5 mujeres</p>	<p>33.27 años (rango entre 13-50 años)</p>	<p>17 mandibular (en la región posterior y parasínfisis) y 1 maxilar.</p>	<p>3.96 cm (rango entre 2.5-6.6 cm)</p>	<p>18 UAs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 IUAs • 6 MUAs • 6 LUAs 	<p>Ki-67, MVD (densidad microvasos), MMP-2 (matriz metaloproteína), y MMP-9.</p>	<p>Ki-67</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4.25% IUAs • 4.04% MUAs • 2.14% LUAs <p>MVD</p> <ul style="list-style-type: none"> • 25.45 per HPF LUAs • 36.8 per HPF IUAs • 43 per HPF MUAs <p>Mayor expresión de MMP-2 y MMP-9 en MUAs vs IUAs y LUAs</p>	<p>Este estudio demuestra que la alta proliferación, elevada angiogénesis, e incremento en la expresión de gelatinasas en MUAs explica su comportamiento clínico agresivo y, por tanto, su tratamiento radical. Mientras que, en LUAs e IUAs muestran menor expresión de estos marcadores, explicando su presentación menos indolente y confirmando el uso de enucleación y curetaje como tratamiento. La MVD se correlaciona mejor con el comportamiento clínico de los subtipos de UAs que Ki-67, siendo la MVD un indicador más sensible del comportamiento tumoral.</p>

<p>Carreón-Burciaga RG y cols. 2015 (49)</p>	<p>111 Ameloblastomas (ABs)</p>	<p>Ratio hombre:mujer 1.2:1 (60 hombres y 51 mujeres)</p>	<p>30.5 ± 16.4 años (rango entre 5-76 años)</p>	<p>97.3% (108 casos) mandibular, estando el 89.1% (99 casos) en la región posterior (cuerpo y rama), y el 8.1% (9 casos) en la región anterior. 2.7% (3 casos) maxilar, el 1.8% (2 casos) en la región posterior, y el 0.9% (1 caso) en la región anterior</p>	<p>5.0 ± 2.24 cm (rango entre 2-13 cm)</p>	<p>72 UAs 38 AMs 1 AC</p>	<p>Inmunoexpresión de Ki-67, MCM2 (mantenimiento de microcromosomas), y MCM3</p>	<p>Expresión Ki-67 mayor en UAs vs ABs, pero no fue significativa. Mayor índice de proliferación de MCM2 en ABs, pero los resultados no fueron significativos. La expresión de MCM3 fue mayor que la de MCM2 y Ki-67, siendo mayor en ABs (similar a MCM2). Índices de proliferación mayores para Ki-67, MCM2, y MCM3 se asoció a una edad < 26 años, tamaño < 5 cm, localización mandibular, apariencia radiográfica multilocular, y tumores sin recurrencia.</p>	<p>Este estudio demuestra que la inmunoexpresión de MCM2 y MCM3 fueron más sensibles que la inmunoexpresión de Ki-67 en AM. Por tanto, MCM2 y MCM3 podrían usarse como marcadores predictivos de un comportamiento tumoral más agresivo, y potencialmente como marcadores importantes para predecir el riesgo de transformación maligna. Sugiriendo, que no existe una asociación directa entre la proliferación celular y los patrones clínicos.</p>
<p>Dutra KL y cols. 2016 (20)</p>	<p>18 Ameloblastomas (ABs), y 8 folículos pericoronales (PF).</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>13 AMs 5 UAs</p>	<p>Expresión de MMP-1, MMP-2, y MMP-9.</p>	<p>Mayor expresión de MMP-1 y MMP-2 en UAs y PF vs AMs. Mayor inmunoexpresión de MMP-9 en PF vs AMs y UAs.</p>	<p>La elevada expresión de MMP-1, MMP-2, y MMP-9 está asociada con el comportamiento tumoral de ABs y con la remodelación tisular fisiológica de PFs. Harían falta más estudios para determinar los mecanismos responsables de estas proteínas en ABs.</p>
<p>Kanda S y cols. 2013 (29)</p>	<p>29 Ameloblastomas (ABs) primarios</p>	<p>22 mujeres y 7 hombres</p>	<p>37.8 ± 19.4 años (rango de edad 14-80 años)</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>29 AMs • 17 FAMs • 12 PAMs</p>	<p>Expresión de la señal molecular SHH, PTCH, GLI1. GLI2, y GLI3.</p>	<p>En ABs, se observó inmunoreactividad para SHH, PTCH, GLI1. GLI2, y GLI3 en la mayoría de las células tumorales, pero no en las células del estroma. El uso de un anticuerpo neutralizante del SHH o ciclopamina inhibió la proliferación de la línea celular AM-1, induciendo su apoptosis.</p>	<p>Este estudio demuestra que la inhibición de la señal SHH podría ser una buena terapia para el tratamiento molecular del ameloblastoma, aunque se necesitan más estudios para entender el papel exacto de la vía SHH en la progresión del tumor.</p>

<p>Loyola AM y cols. 2016 (36)</p>	<p>17 carcinomas ameloblásticos (ACs).</p>	<p>Ratio hombre:mujer 1.4:1 (10 hombres y 7 mujeres)</p>	<p>46.9 ± 17.9 años (rango 21-71 años)</p>	<p>75.0% en la mandíbula (53.0% en la región posterior)</p>	<p>8.5 ± 4.8 cm (rango 2-20 cm)</p>	<p>11 Plexiforme 6 Folicular</p>	<p>Ki-67, p16, p53, CK7, CK8, CK14, CK18, y CK19.</p>	<p>Mayor expresión Ki-67 en ACs (86.4 ± 66.0) vs ABs (19.9 ± 7.0). Mayor expresión citoplásmica de p16 y p53 en ACs (p=0.0401) vs ABs (p=0.0426). Mayor expresión de CK18 (p=0.0356) y CK19 (p<0.0001) en ACs. En CK7, CK8, y CK14 no se observaron valores significativos.</p>	<p>Este estudio demuestra que el incremento en la inmunexpresión de Ki-67, p53, p16, CK19, y CK18 en ACs comparado con los ABs, puede ser útil para realizar el diagnóstico diferencial entre estos dos tipos de tumores.</p>
<p>Nakao Y y cols. 2013 (30)</p>	<p>32 Ameloblastomas (ABs)</p>	<p>20 hombres y 12 mujeres</p>	<p>NR</p>	<p>31 casos en mandíbula y 1 en maxilar</p>	<p>NR</p>	<p>32 AMs <ul style="list-style-type: none"> • 18 FAMs • 8 PAMs • 4 GCAMs • 2 DAs </p>	<p>FGF7 y FGF10.</p>	<p>La expresión de FGF7 y FGF10 se observó en todos los tipos de ABs y células AM-1. El uso de U0126 como inhibidor de la vía MAPK (proliferación proteína quinasa mitógeno activado) inhibió por completo la fosforilación de p44/42 MAPK, la cual se realiza mediante la FGF7 y FGF10.</p>	<p>Este estudio demuestra que la FGF7 y FGF10 se expresan en ABs, jugando un papel importante en el crecimiento del AM a través de la vía MAPK. Además, el uso de inhibidores de la vía MAPK, como el U0126, evitarían el crecimiento de este tumor, reduciendo, por ende, su agresividad.</p>

<p>Setién-Olarrá A y cols. 2017 (55)</p>	<p>43 Ameloblastomas (ABs), y 27 Quistes dentígeros (QDs)</p>	<p>Grupo Prueba (n=24)</p> <ul style="list-style-type: none"> 8 AMs (ratio hombre:mujer 1:1) 8 UAs (ratio hombre:mujer 1:1) 8 QDs (ratio hombre:mujer 1:1) <p>Grupo Validación (n=46)</p> <ul style="list-style-type: none"> 19 AMs (ratio hombre:mujer 1:0.9=) 8 UAs (ratio hombre:mujer 1:1) 19 QDs (ratio hombre:mujer 1:0.46) 	<p>Grupo Prueba (n=24)</p> <ul style="list-style-type: none"> 8 AMs (media 30 ± 12.2 años) 8 UAs (media 18.9 ± 8.7 años) 8 QDs (media 36 ± 17.9 años) <p>Grupo Validación (n=46)</p> <ul style="list-style-type: none"> 19 AMs (media 31.9 ± 15.2 años) 8 UAs (media 19.9 ± 6.7 años) 19 QDs (media 46.7 ± 14.5 años) 	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>27 AMs 16 UAs</p>	<p>19 miARNs (hsa-miR-9, hsa-miR-135b, hsa-miR-194, hsa-miR-489, hsa-miR-592, hsa-miR-369-5p, hsa-miR-876-5p, hsa-miR-31, hsa-miR-211, hsa-miR-944, hsa-miR-142-5p, hsa-miR-455-3p)</p>	<p>En el grupo de prueba se encontró una diferencia significativa entre AMs vs UAs para ARN-489 (p=0.016). En el grupo de validación no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre AMs vs UAs.</p>	<p>Este estudio demuestra que la expresión de manera diferente de los microARNs en ABs está relacionada con el desarrollo neoplásico, proceso osteogénico, y diferenciación neoplásica. Identificándose un microARN (miR-489) diferenciado entre AMs y UAs. Pudiendo ser útil para estudiar nuevos métodos relacionados con la etiopatogénesis de estas neoplasias, mejorando el diagnóstico y desarrollando tratamientos más efectivos.</p>
<p>Sweeney RT y cols. 2014 (28)</p>	<p>28 Ameloblastomas (ABs)</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>Mutaciones en SMO (p.Leu412Phe) y BRAF (Val600Glu).</p>	<p>El 39% (11/28 ABs) tenían la mutación SMO y el 46% (13/28 ABs) presentaban la mutación BRAF. La mutación SMO fue mayor en ABs maxilares, mientras que BRAF se presentó con mayor incidencia en ABs mandibulares. Se observó una asociación entre la recurrencia y la mutación SMO (P = 0.24). El uso del inhibidor de BRAF vemurafenib era sensible a línea celular AM-1, al igual que la KAAD-ciclopamina que inhibió el Leu412Phe mutante.</p>	<p>Este estudio demuestra un enfoque emergente de secuenciación de transcriptoma en muestras fijadas en formalina e incluidas en parafina para la identificación de mutaciones y definir una terapia para tumores que antes no tenían tratamiento. Sugiriendo un tratamiento inmediatamente aplicable (BRAF Val600Glu) y tratamientos experimentales (SMO) para la mayoría de ameloblastomas.</p>

<p>Oikawa M y cols. 2013 (34)</p>	<p>69 Ameloblastomas (ABs), 10 folículos dentales y 11 quistes dentígeros, como control.</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>49 ABs primarios</p> <ul style="list-style-type: none"> • 38 AMs (18 FAMs y 20 PAMs) • 11 UAs (5 LUAs, 3 IUAs, y 3 MUAs) <p>20 ABs recurrentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 AMs (14 FAMs y 6 PAMs) 	<p>EGFR, HER2, HER3, y HER4.</p>	<p>No se observó una diferencia estadísticamente significativa en la reactividad inmunohistoquímica para el EGFR en ABs vs lesiones odontogénicas.</p> <p>La expresión de HER2 en ABs era significativamente menor que en los folículos dentales y quistes dentígeros ($p < 0.05$). Sin embargo, su expresión fue mayor en FAMs vs PAMs ($p < 0.05$).</p> <p>La reactividad a HER3 no obtuvo diferencias significativas entre las lesiones odontogénicas y las variantes de ABs.</p> <p>La expresión de HER4 fue significativamente mayor en FAMs vs PAMs ($p < 0.05$).</p> <p>Los FAMs exhibieron mayor señal genética de EGFR y HER2 que los PAMs.</p>	<p>En este estudio se detectaron expresiones distintas de EGFR y HER4 en ameloblastomas, comparado con la expresión de HER2 y HER3.</p> <p>Pudiendo ser útil para el desarrollo de nuevos tratamientos moleculares, en relación con la familia molecular HER, en especial EGFR y HER4, para los ameloblastomas.</p>
<p>Kurppa KJ y cols. 2014 (13)</p>	<p>24 Ameloblastomas intraóseos (16 primarios y 8 recurrentes), 8 Tumores odontogénicos queratoquísticos (KCOT), y 6 Mucosa oral normal.</p>	<p>De los 24 ameloblastomas, 15 fueron en hombres y 9 en mujeres</p>	<p>El ratio fue de 45.75 años (rango de 14-84 años), en los 24 ameloblastomas.</p>	<p>Todos los ameloblastomas se localizaron en la mandíbula (12 en el lado derecho, 9 en el izquierdo, y 3 en la sínfisis)</p>	<p>NR</p>	<p>24 ameloblastomas</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24 AMs (12 FAMs y 12 PAMs) 	<p>Mutación del BRAF V600E. Anticuerpos EGFR (cetuximab y panitumumab), ERBB2 (trastuzumab), y ERBB4.</p>	<p>Sobreexpresión de EGFR y ERBB4 en ABs vs mucosa oral normal ($p = 0.003$, y $p < 0.001$, respectivamente) o KCOT ($p = 0.001$, $p < 0.001$).</p> <p>No hubo diferencias significativas en la expresión de ERBB2. Sin embargo, la expresión de ERBB3 fue mayor en KCOT vs ABs ($p = 0.011$).</p> <p>El tratamiento con anticuerpos EGFR o TKIs (inhibidor de la tirosina quinasa) suprimió la fosforilación EGFR y AKT.</p> <p>Un 63% de los ABs portaban la mutación BRAF V600E.</p>	<p>Este estudio observó que la hiperactividad de la vía MAPK RAS-RAF está asociada con la patogénesis de los ameloblastomas, a través de la vía EGFR o la frecuente activación de la mutación BRAF.</p> <p>Demostrando, la frecuente presencia de esta mutación en los ameloblastomas, permitiendo desarrollar tratamientos para su inhibición.</p>

<p>Pereira NB y cols. 2016 (32)</p>	<p>8 Ameloblastomas uniuíquisticos (UAs), 9 Quistes dentígeros (QDs), y 9 Quistes radiculares (QRs).</p>	<p>8 UAs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 hombres y 4 mujeres. <p>9 QDs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 hombres y 3 mujeres. <p>9 QRs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 hombres y 7 mujeres. 	<p>8 UAs (1 pacientes se desconoce su edad)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24.28 años (rango 14-63 años) <p>9 QDs (1 paciente se desconoce su edad)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 31.63 años (rango de 5-62 años) <p>9 QRs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 32.67 años (rango 18-58 años) 	<p>8 UAs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 en la mandíbula (7 en la región posterior y 1 en la anterior) <p>9 QDs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 en la mandíbula (8 en la región posterior y 1 en la anterior) <p>9 QRs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 en la mandíbula (6 en la región posterior y 3 en la anterior) 	<p>NR</p>	<p>8 UAs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 UAs mural • 3 UAs luminal • 2 UAs intraluminal 	<p>BRAF V600E.</p>	<p>Todos los ameloblastomas uniuíquisticos fueron positivos a la inmunotinción BRAF V600E. La mutación BRAF V600E fue detectada en el 62.5% de los ameloblastomas (2 intraluminales, 2 murales, y 1 luminal), mediante TAqMan qPCR. Mientras que en los quistes dentígeros y radiculares no se observó detección alguna.</p>	<p>Este estudio demuestra la exclusividad de esta mutación en el ameloblastoma, y permite hacer un diagnóstico diferencial de éste, con los quistes dentígeros y radiculares, en conjunto con las características clínicas, radiográficas, e histopatológicas.</p>
<p>Li X y cols. 2017 (58)</p>	<p>34 Ameloblastomas, 10 Queratoquistes odontogénicos, y 17 Quistes dentígeros.</p>	<p>Ameloblastomas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ratio hombre:mujer 24:9 <p>Queratoquistes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ratio hombre:mujer 6:4 <p>Quistes dentígeros</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ratio hombre:mujer 9:8 	<p>Ameloblastomas</p> <ul style="list-style-type: none"> • 47.0 ± 21.0 años (rango 11-83 años) <p>Queratoquistes</p> <ul style="list-style-type: none"> • 33.2 ± 13.9 años (rango 16-59 años) <p>Quistes dentígeros</p> <ul style="list-style-type: none"> • 39.5 ± 17.7 años (rango 10-61 años) 	<p>Ameloblastomas: 32 en la mandíbula (19 en el lado izquierdo y 13 en el derecho), y 2 en el maxilar (1 en el lado izquierdo y 1 en la parte anterior)</p> <p>Queratoquistes: 8 en la mandíbula (7 en el lado izquierdo y 1 en el derecho), y 2 en el lado derecho maxilar.</p> <p>Quistes dentígeros: 13 en la mandíbula (7 en el lado derecho y 6 en el izquierdo), y 3 en el lado izquierdo maxilar.</p>	<p>NR</p>	<p>34 AMs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 16 FAMs • 13 PAMs • 4 AAMs • 1 GCAMs 	<p>Sulfato de condroitina A (SC-A), Heparán sulfato (HS), y Queratán sulfato (QS).</p>	<p>La expresión de SC-A fue estadísticamente mayor en los ameloblastomas que en los quistes dentígeros y queratoquistes (p < 0.01). El SC-A se expresó más significativamente en el células de tipo retículo estrellado (91.2%) que en células de tipo ameloblastoma (67.6%) (p < 0.01). No se observaron diferencias significativas en la expresión de HS entre ameloblastomas, quistes dentígeros, y queratoquistes. La expresión de KS en el estroma de los queratoquistes y quistes dentígeros fue mayor que en los ameloblastomas (p < 0.01), aunque fue baja. Mientras que en el epitelio, no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos.</p>	<p>Este estudio revela que el SC-A se expresa con mayor frecuencia en los ameloblastomas, que en los otros dos grupos, expresándose con mayor frecuencia en las células del retículo estrellado que en las de tipo ameloblástica. Todo ello sugiere, que el SC-A está asociado con la patogénesis del ameloblastoma, así como, con la citodiferenciación de las células tumorales del retículo estrellado.</p>

<p>Takebe Y y cols. 2017 (21)</p>	<p>35 Ameloblastomas</p>	<p>21 hombre y 14 mujer</p>	<p>42.13 ± 14.19 años (rango 17-67 años)</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>Según las propiedades del estroma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estroma de tipo fibroso • Estroma de tipo mixoide 	<p>CCN2, BMP4 (proteína morfogenética a ósea), TGF-β (factor de crecimiento transformante), Ki-67 (LI), RANKL, y CD68.</p>	<p>Se observó una fuerte expresión de CCN2 en las áreas tumorales del estroma de tipo fibroso, mientras que en el de tipo mixoide no hubo expresión. La expresión de BMP4 y TGF-β fue similar en ambos tipos de estroma. Las células fueron positivas a RANKL en el estroma de tipo mixoide, identificadas como células precursoras de la osteoclastogénesis. Mientras que en el estroma de tipo fibroso no se observaron estas células. El número de células positivas a CD68 fue mayor en el estroma de tipo mixoide (28.26 ± 13.06) vs fibroso (18.95 ± 11.89). La expresión de Ki-67 fue mayor en tumores con estroma de tipo fibroso que mixoide (p <0.01)</p>	<p>Este estudio demuestra que las interacciones entre el parénquima y el estroma de los ameloblastomas, parece inducir las fibrosis del estroma mediante la secreción de CCN2. Por tanto, cuando los niveles de CCN2 son bajos o inexistentes, prevalece un estroma de tipo mixoide, donde la activación de TGF-β y BMP4 estimulan la osteoclastogénesis mediante la expresión de RANKL y CD68 en los osteoclastos y células precursoras. Todo ello hace, que estos factores de crecimientos puedan usarse como biomarcadores para el tratamiento y/o prevención de ameloblastomas recurrentes.</p>
<p>Huat Siar C y cols. 2014 (45)</p>	<p>64 Ameloblastomas</p>	<p>35 hombres y 29 mujer (54.7% hombres vs 45.3 mujeres)</p>	<p>31.6 años (rango 3-75 años)</p>	<p>59 casos (92.2%) en la mandíbula y 5 casos (7.8%) en el maxilar</p>	<p>NR</p>	<p>20 AMs 18 UAs 20 Ameloblastomas recurrentes (AR) 4 DAs</p>	<p>Factores de transcripción Snail, Slug, SIP1, y Twist</p>	<p>Para todos los subtipos de ameloblastomas evaluados, los ratios de expresión de Snail fueron significativamente mayores que otros factores de transcripción (p < 0.05). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los ratios de expresión de Slug, SIP1, y Twist entre los diferentes tipos de ameloblastomas (p > 0.05).</p>	<p>Este estudio demuestra que los factores de transcripción realizan diferentes papeles en la inducción de EMT (transición epitelial a mesenquimal) en los ameloblastomas, siendo Snail el represor clave que envuelve este proceso.</p>

<p>Siar CH y cols. 2016 (41)</p>	<p>87 Ameloblastomas</p>	<p>49 hombre y 38 mujer</p>	<p>29.1 ± 14.6 años (rango 10-75 años)</p>	<p>87.0% (77 casos) mandibular, 9.1% (7 casos) maxilar, 1.3% (1 caso) en la región infratemporal, 1.3% (1 caso) en la región submandibular, y 1.3% (1 caso) en la región pre-auricular.</p>	<p>NR</p>	<p>47 AMs 20 UAs 3 DAs 17 RAs</p>	<p>F-actina (filamento de actina), Cortactina, N-WASP (proteína del síndrome neural Wiskott-Aldrich), y WIP (proteína interactiva-WASP)</p>	<p>Todos los ameloblastomas expresaron F-actina (100%). El 83.9% de los ameloblastomas expresaron cortactina. Un 67.8% de los ameloblastomas expresaron N-WASP. WIP fue la proteína invadopodia más extensamente expresado en los ameloblastomas (88.5%). Se observó una correlación significativa entre la expresión de cortactina y el género, y N-WASP con los subtipos de ameloblastoma (p <0.05). También se observó diferencias significativas en los niveles de expresión entre células pre-ameloblásticas, células del retículo estrellado, y células del estroma para cortactina, N-WASP, y WIP; y entre el centro tumoral vs el frente invasivo para F-actina y WIP (p < 0.05)</p>	<p>Este estudio sugiere que la invasión local del ameloblastoma es dependiente de estos marcadores, aunque se necesitan futuras investigaciones para averiguar que vías de señalización y mecanismos de regulación están implicados.</p>
<p>Yang J y cols. 2014 (56)</p>	<p>83 Ameloblastomas (60 primarios y 23 recurrentes), y Mucosa oral normal (MON)</p>	<p>43 hombre y 40 mujer</p>	<p>9 casos (10.8%) > 20 años. 32 casos (38.6%) 20-40 años. 42 casos (50.6%) < 40 años</p>	<p>68 casos (81.9%) en la mandíbula. 9 casos (10.8%) en el maxilar. 3 casos (3.6%) en la encía. 1 caso (3.7%) en el espacio parafaríngeo.</p>	<p>NR</p>	<p>56 AMs (67.5%) • 32 FAMs • 15 PAMs • 6 AAMs • 1 BCAMs • 2 Queratoameloblastomas 23 UAs (27.7%) 4 Ameloblastomas periféricos (4.8%)</p>	<p>Expresión de los genes DDR (receptores del dominio de la discoidina)1 y 2.</p>	<p>La expresión de DDR1 y DDR2 estaban aumentados 3.44 y 3.66 veces en ABs vs MON, respectivamente. Los ameloblastomas recurrentes expresaron mayores niveles de DDR1 y DDR2 vs ameloblastomas primarios (p < 0.05). No hubieron diferencias significativas entre los diferentes subtipos de ameloblastomas (P=0.328).</p>	<p>Este estudio demuestra una fuerte asociación de DDRs con los ameloblastomas, pudiendo tener un impacto importante en el comportamiento agresivo de estos tumores. DDRs podría considerarse como un buen biomarcador para la progresión tumoral. Aunque, es necesario más estudios para entender las funciones biológicas de los DDRs.</p>

<p>Pal SK y cols. 2013 (48)</p>	<p>28 Ameloblastomas (ABs), 1 Fibroma ameloblástico, y 6 Carcinomas de células basales de piel.</p>	<p>17 hombres y 11 mujer</p>	<p>41.71 años (rango 13-84 años)</p>	<p>25 en la mandíbula (17 en la región posterior y 8 en la anterior) y 3 en el maxilar (2 en la región anterior y 1 en la posterior)</p>	<p>-</p>	<p>28 ABs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13 AMs • 6 ABs extraóseos/peri féricos • 5 UAs • 4 DAs 	<p>K10, K13, K14, K15, K16, K17, K18, K19, y K20.</p>	<p>La expresión de K13 fue observada ocasionalmente en las células internas, al igual que K17. K14 se expresó en la mayoría de células, y su expresión parecía ser recíproca a K13. La expresión de K15 sólo se observó en AMs. K16 y K18 se expresó de forma difusa en la mayoría de células. K19 se expresó en todas las células tumorales.</p>	<p>Este estudio permite el diagnóstico diferencial de los ameloblastomas, mediante la identificación de K15 y K19, aportando un método objetivo para evaluar la diferenciación celular, sobretodo en variantes que son raras.</p>
<p>Guzmán-Medrano R y cols. 2012 (23)</p>	<p>45 Ameloblastomas (ABs)</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>29 AMs 11 UAs 5 DAs</p>	<p>Densidad de los macrófagos (MD) y densidad de los vasos pequeños (MVD), mediante anticuerpos CD68 y CD34.</p>	<p>Mayor expresión de MD y MVD en AMs vs DAs y UAs. Los microvasos se encontraron principalmente, peritumoralmente e intratumoralmente en AMs. En UAs, peritumoral e intratumoralmente, al igual que en las paredes quísticas. En DAs, se observó una escasez de microvasos, encontrándose a distancia de las células tumorales. La morfología de los vasos correspondía a dos patrones: un patrón constituido por vasos cortos y en orden, en UAs. Y otra patrón con vasos largos, con morfología irregular, en AMs y DAs.</p>	<p>Este estudio demuestra un incremento de la angiogénesis relacionada con un número mayor de macrófagos en el infiltrado inflamatorio en las diversas formas de ameloblastomas. Esto, podría estar relacionado con el comportamiento más o menos agresivo de este tipo de tumores, así como con su biología y el rol que juegan los macrófagos y la angiogénesis en la agresividad y progresión del tumor.</p>

<p>Iakovou M y cols. 2015 (22)</p>	<p>40 Ameloblastomas (ABs)</p>	<p>Ratio hombre:mujer 1.5:1 (para AMs el ratio hombre:mujer fue de 1.6:1, mientras que para UAs el ratio fue 1.2:1)</p>	<p>40.82 ± 21.63 años (rango 6-78 años) Pacientes con AMs tendían a ser más viejos (44.75 ± 20.27 años) que los que padecían UAs (30.82 ± 21.72 años)</p>	<p>32 ABs se localizaron en la mandíbula y 8 en el maxilar.</p>	<p>Rango de 1-3 cm en 17/37 casos. Rango de 3-6 cm en 16/37 casos. Y mayor a 6 cm en 4/37 casos. De 40 casos de a ABs, 3 se desconocía su tamaño.</p>	<p>29 AMs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 51.7% FAMs • 27.6% PAMs • 20.7% Patrón mixto <p>11 UAs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 MUAs • 3 IUAs 	<p>OPG (osteoprotegerina), RANKL (Ligando del receptor activador del factor nuclear kB), y TRAIL (ligando inductor de apoptosis relacionada con el factor de necrosis tumoral)</p>	<p>En AMs la expresión de OPG era significativamente mayor (P < 0.05), principalmente en el patrón folicular que en otros (plexiforme y mixto). El 62.5% expresó RANKL (20.7% en AMs vs 45.4% en UAs). En AMs la expresión de RANKL fue menor en el patrón plexiforme (62.5%) que en el folicular (46.7%). La expresión de TRAIL fue positiva (87.5%), pero generalmente baja en ambos tipos de ameloblastomas (fuerte expresión en 2.8% UAs y 8.6% AMs). Cuando la expresión de OPG incrementa, la expresión de RANKL y TRAIL tienden a bajar (P = 0.05)</p>	<p>Este estudio demuestra un mecanismo molecular para una posible prevalencia de la vía OPG/TRAIL sobre la OPG/RANKL, resultando en una inactivación de TRAIL en las células ameloblásticas en algunos casos de AMs. Esto, asociado a la activación de RANKL puede estar involucrado en la reabsorción ósea y ser un comportamiento localmente agresivo en AMs comparado con los ameloblastomas de tipo quístico.</p>
<p>Amaral-Silva GK do y cols. 2017 (31)</p>	<p>10 Dientes humanos (DHs), 39 Ameloblastomas (ABs), y 2 Carcinomas ameloblásticos (ACs).</p>	<p>En ABs 17 hombres y 17 mujeres (en 5 casos de ABs se desconocía su edad). 2 ACs (1 hombre y 1 mujer)</p>	<p>En ABs una media de 26 años (rango entre 20-30 años). 2 ACs (23 y 28 años)</p>	<p>77% (30 ABs) en la región posterior mandibular, y 23% (9 ABs) en la región posterior maxilar.</p>	<p>NR</p>	<p>39 AMs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 59 % (23 AMs) PAMs • 41% (16 AMs) FAMs 	<p>Patrones de expresión de hMSH2, hMSH3, y hMSH6.</p>	<p>La expresión de las 3 proteínas fue menor en AMs vs DHs, para hMSH2 (P = 0.0059), para hMSH3 (P < .0001), y para hMSH6 no fue estadísticamente significativa (P = .8836). hMSH2 y hMSH3 estaban estadísticamente asociadas con casos que presentaban la mutación BRAFV600E (P = .007, y P = .021). Los casos que presentaban altos niveles de expresión de hMSH2/hMSH3 (hMutSβ), hMSH2/hMSH6 (hMutSα), y hMSH2/hMSH3/hMSH6 estaban asociados estadísticamente con el estatus BRAF-V600E (P = .009, P = .007, y P = .002). Había una asociación estadística cuando las 3 proteínas estaban sobreexpresadas y la tasa de recidiva (P = .035).</p>	<p>Este estudio demuestra que las proteínas hMutS están disminuidas en su regulación en AMs; además, la sobreexpresión simultánea de estas proteínas en AMs está asociada con la recidiva, pero no predice una supervivencia libre de enfermedad.</p>

<p>Nunia K y cols. 2016 (19)</p>	<p>32 Ameloblastomas (ABs) y 4 Gérmenes dentarios (GDs)</p>	<p>17 en hombres y 15 en mujeres</p>	<p>39.97 años (rango entre 9-70 años)</p>	<p>100% en la mandíbula (25 en la región posterior y 7 en la anterior)</p>	<p>NR</p>	<p>32 AMs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 FAMs • 8 PAMs • 8 AAMs • 8 GCAMs 	<p>MMP-9 (metaloproteinasa) y TIMP-2 (inhibidor tisular de la metaloproteinasa)</p>	<p>FAMs, AAMs, GCAMs mostraron diferencias significativas en la expresión de MMP-9 en el estroma vs GDs (P = 0.004). La expresión epitelial de TIMP-2 fue diferente significativamente en FAMs vs GCAMs (P = 0.05). La expresión en el estroma de TIMP-2 fue diferente entre FAMs vs GDs (P = 0.048)</p>	<p>Este estudio demuestra la posibilidad de inducción tumoral en relación con los factores de crecimiento y citoquinas mediante la fuerte expresión de MMP-9 en ABs. La expresión epitelial de TIMP-2 estaba asociada con la diferencia en el comportamiento agresivo de los subtipos histológicos de AMs, siendo el FAMs el menos agresivo y el GCAMs el más agresivo. Y la expresión de TIMP-2 en el estroma reflejó su rol en la regulación de la progresión tumoral en ABs.</p>
---	---	--------------------------------------	---	--	-----------	---	---	--	---

AC, carcinoma ameloblástico; AB, ameloblastoma; AM ameloblastoma (antiguamente conocido como sólido/multiquístico); PAM, ameloblastoma plexiforme; FAM, ameloblastoma folicular; AAM, ameloblastoma acantomatoso; GCAM, ameloblastoma de células granulares; BCAM, ameloblastoma de células basales; DA, ameloblastoma desmoplásico; UA, ameloblastoma unikuístico; IUA, ameloblastoma unikuístico intraluminal; LUA, ameloblastoma unikuístico luminal; MUA, ameloblastoma unikuístico mural; NR, no registrado.

6. Discusión

Respecto al artículo de la Organización Mundial de la Salud(9), no está incluido en la tabla de resultados. Sin embargo, ha sido la base de dicha revisión sistemática para obtener información acerca de cuáles han sido los cambios referente a la clasificación del ameloblastoma y el porqué de dichos cambios.

Es de destacar que, el ameloblastoma desmoplásico está identificado actualmente como un subtipo de ameloblastoma y no como una entidad aparte. Por tanto, los artículos que analizan las diferentes características del ameloblastoma, y en particular aquellos que incluyen al ameloblastoma desmoplásico como entidad aparte, adquieren unos sesgos que antes no tenían. Las características clínicas, radiológicas, de localización, género, sexo, edad, tratamiento y tasa de recidiva no son iguales al del ameloblastoma convencional, por no mencionar el comportamiento agresivo local y tasa de prevalencia de este en comparación con el ameloblastoma desmoplásico.

Por otro lado, reconocer el ameloblastoma solido/multiquístico como ameloblastoma “a secas” hace que haya más confusión, ya que al llamarlo únicamente ameloblastoma se puede pensar que es su nombre general, y no que se trata de un ameloblastoma solido/multiquístico el cual es el más agresivo. Probablemente, este cambio en la terminología del ameloblastoma provoque más confusión que antes. Además, debido a este cambio en la nomenclatura del ameloblastoma, todas aquellas abreviaturas que estaban ya establecidas y claras, presentes en los diferentes artículos, hace que haya aún más confusión.

En la literatura científica, el término SMA siempre ha hecho referencia al ameloblastoma convencional, diferenciándolo de otros menos agresivos como el ameloblastoma uniuístico (UA) o desmoplásico (DA). Al no haber unas siglas claras para diferenciar el ameloblastoma convencional (SMA) del ameloblastoma (su denominación general), provocará que los artículos futuros que estudien el ameloblastoma aporten sus propias siglas para referirse a ellos.

A continuación, analizaremos cada biomarcador de manera más detallada basándonos en los artículos obtenidos en el apartado de resultados.

En primer lugar encontramos las proteínas relacionadas con la matriz extracelular (MMPs). Las MMPs son una familia de endopeptidasas dependientes de zinc que tienen la capacidad de degradar los componentes de la matriz extracelular. A través de esta actividad proteolítica, las MMPs pueden promover la invasión y proliferación de células neoplásicas. Las MMPs se clasifican como colagenasas, gelatinasas, estromelinas o matrilisinas en función de su sustrato de degradación. La expresión y la actividad de las MMP aumentan en casi todos los tipos de cáncer humano, y esto se correlaciona con el estadio tumoral avanzado, la invasión aumentada, la metástasis y la supervivencia acortada. MMP-2, MMP-9 y MMP-13 son activados por las vías de señalización de Wnt, lo que resulta en la activación de señales de desarrollo y proliferativas. Los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas de la matriz (TIMP) son moléculas reguladoras importantes que inhiben la expresión y actividad de MMP.

Florescu A y cols.(16) investigaron la expresión inmunohistoquímica de MMP-9 y TIMP-2 en 17 casos de ameloblastoma. Obteniéndose una expresión de MMP-9 en el 76.5% de los casos, una expresión de TIMP-2 del 100%, al igual que de E-cadherina; mientras que la expresión de vimentina fue estadísticamente menor, 17.6% de todos los casos estudiados. Concluyéndose que la MMP-9 y TIMP-2 están involucrados en la invasión local del ameloblastoma, más probablemente mediante la monitorización de la remodelación de la matriz extracelular (ECM), donde el estroma posee un papel importante en el crecimiento del ameloblastoma.

Da Silva AD y cols.(17) realizaron un estudio en 25 casos de ameloblastoma y 5 carcinomas ameloblásticos, con el fin de investigar la expresión de MMP-2 y MMP-9 en dichos tumores. No observándose una expresión significativa en el estroma de MMP-2 entre los carcinomas ameloblásticos (77.8%), ameloblastomas convencionales (75.7%), y ameloblastomas unicuésticos (69.6%). Sin embargo se encontró una expresión mayor en el estroma de MMP-9 en los ameloblastomas convencionales (59.4%) en comparación con los ameloblastomas unicuésticos (39%). Además, dicha expresión también fue mayor en las células tumorales de los ameloblastomas en comparación con los carcinomas ameloblásticos. Con todo ello, se concluyó que las MMP-2 y MMP-9 son de gran importancia en la invasión y en el crecimiento infiltrativo de las lesiones ameloblásticas, ya que su expresión fue observada en todas las lesiones.

Sah P y cols.(18) investigaron la expresión inmunohistoquímica de MMP-2 y MMP-9 en 18 ameloblastomas unicuésticos. Observándose una mayor expresión de estas MMPs en los ameloblastomas unicuésticos murales en comparación con los ameloblastomas unicuésticos intraluminales y luminales. Dado que el ameloblastoma unicuéstico de tipo mural es el más agresivo, se demostró que la expresión de estas MMPs estaba relacionado con su comportamiento clínico agresivo, y apoyando su tratamiento quirúrgico radical.

Nunia K y cols.(19) realizaron un estudio de 32 casos de ameloblastoma y 4 casos de gérmenes dentarios, como grupo control, con el objetivo de investigar la expresión de MMP-9 y TIMP-2 en dichos grupos. Encontrándose diferencias estadísticamente significativas en la expresión de MMP-9 en el estroma entre los ameloblastomas foliculares, los ameloblastomas acantomatosos, y los ameloblastomas de células granulares ($P = 0.004$). Además, también se observó una expresión epitelial de TIMP-2 estadísticamente significativa entre los ameloblastomas foliculares y los ameloblastomas de células granulares ($P = 0.05$). La expresión de TIMP-2 en el estroma también fue estadísticamente significativa entre los ameloblastomas foliculares y los gérmenes dentarios ($P = 0.048$). Por todo ello, estos autores concluyeron que la inducción tumoral esté posiblemente relacionada con los factores de crecimiento y citoquinas mediante la expresión de MMP-9 en los ameloblastomas. La expresión epitelial de TIMP-2 estaba asociada con la diferencia en el comportamiento agresivo de los subtipos histológicos de los ameloblastomas, siendo el ameloblastoma folicular el menos agresivo, y el ameloblastoma de células granulares el más agresivo. Además, la expresión de TIMP-2 en el estroma reflejó su rol en la regulación de la progresión tumoral del ameloblastoma.

Sin embargo, Dutra KL y cols(20) llevaron a cabo un estudio en el que investigaron la expresión de MMP-1, MMP-2, y MMP-9 en 18 casos de ameloblastoma, como grupo test, y en 8 folículos pericoronales, como grupo control. En dicho estudio se observó una mayor expresión de MMP-1 y MMP-2 en los ameloblastomas unicuésticos y folículos dentales en comparación con los ameloblastomas, mientras que la expresión de MMP-9 fue mayor en los folículos pericoronales en comparación con los ameloblastomas convencionales y los ameloblastomas unicuésticos. Concluyéndose que la elevada expresión de MMP-1, MMP-2, y MMP-9 está asociada con el comportamiento tumoral del ameloblastoma, y con la remodelación fisiológica tisular de los folículos pericoronales.

Por todo ello, estos autores demuestran que la MMP-2 y MMP-9, son las metaloproteinasas de la matriz que mayor relación tienen con el ameloblastoma, las cuales están involucradas en la invasión, crecimiento y comportamiento localmente agresivo de estos tumores. Y debido, a que los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas de la matriz (TIMP) son moléculas reguladoras importantes que inhiben la expresión y actividad de las MMPs, las terapias que aumentan la actividad de TIMP, y por ende, aumentan la inhibición de las MMPs, podrían ser eficaces en el tratamiento del ameloblastoma. Siendo la doxiciclina por vía tópica uno de los posibles tratamiento para este tipo de tumores.

Por otro lado tenemos a los factores de remodelación ósea. La superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF) está compuesta de 19 ligandos y 29 receptores. Esta superfamilia tiene diferentes roles biológicos, como mediadores de la inflamación, apoptosis, proliferación, invasión, angiogénesis, metástasis, y morfogénesis. Sin excepción, todos los miembros exhiben actividad pro-inflamatoria a través de la activación del factor κ B de transcripción del factor nuclear (NF- κ B). La reabsorción ósea es dependiente del ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B (RANKL), un miembro de la familia TNF que es esencial para la formación de los osteoclastos, actividad, y supervivencia en los estados normales y patológicos de la remodelación ósea. El receptor activador del factor nuclear κ B (RANK) está presente en la superficie de los osteoclastos y es activado mediante RANKL. La osteoprotegerina (OPG) también media la remodelación ósea, ya que es un receptor soluble y secretado que se une a RANKL y altera las interacciones RANKL/RANK. De este modo, la maduración y actividad de los osteoclastos está regulada por la interacción entre estas proteínas.

Takebe Y y cols.(21) llevaron a cabo un estudio en 35 casos de ameloblastoma, con el fin de investigar la expresión de CCN2, BMP4, TGF- β , RANKL y CD68 en estos tumores, y determinar si los factores de crecimiento expresados por el parénquima y/o el estroma del ameloblastoma estaban involucrados en la resorción ósea. Se observó una expresión alta de CCN2 en las áreas tumorales del estroma de tipo fibroso, mientras que en el de tipo mixoide no se observó expresión. La expresión de BMP4 y TGF- β fue similar en ambos tipos de estroma. Respecto a RANKL, las células fueron positivas en el estroma de tipo mixoide, identificadas como células precursoras de la osteoclastogénesis.

Mientras que en el estroma de tipo fibroso no se observaron este tipo de células. El número de células positivas a CD68 fue mayor en el estroma de tipo mixoide (28.3 ± 13.1) en comparación con el de tipo fibroso (18.95 ± 11.9). Por todo ello, los autores concluyeron que las interacciones entre el parénquima y el estroma de los ameloblastomas, parece inducir la fibrosis del estroma mediante la secreción de CCN2. Por tanto, cuando los niveles de CCN2 son bajos o inexistentes, prevalece un estroma de tipo mixoide, donde la activación de TGF- β y BMP4 estimulan la osteoclastogénesis mediante la expresión de RANKL y CD68 en los osteoclastos y células precursoras.

Iakovou M y cols.(22) investigaron la expresión de OPG, RANKL, y TRAIL en 40 casos de ameloblastoma, de los cuales 29 casos eran ameloblastomas convencionales y los 11 casos restantes ameloblastomas unicuísticos. Observaron que, en los ameloblastomas convencionales la expresión de OPG era significativamente mayor ($P < 0.05$), sobretodo en el patrón folicular que en otros (plexiforme y mixto). El 62.5% de los ameloblastomas expresaron el factor RANKL (20.7% ameloblastomas convencionales en comparación con el 45.4% expresado por los ameloblastomas unicuísticos). En los ameloblastomas convencionales la expresión de RANKL fue mayor en el patrón plexiforme (62.5%) que en el patrón folicular (46.7%). Además, la expresión de TRAIL fue positiva en el 87.5% de los casos, pero generalmente baja en ambos tipos de ameloblastoma (2.8% en los ameloblastomas unicuísticos y 8.6% en los ameloblastomas convencionales). Observándose que cuando la expresión de OPG incrementa, la expresión de RANKL y TRAIL tiende a bajar ($P = 0.05$). Estos autores concluyeron la existencia de un posible mecanismo molecular para la prevalencia de la vía OPG/TRAIL sobre la vía OPG/TRANKL en las células ameloblásticas de algunos casos de ameloblastomas convencionales. Esto, asociado a la activación de RANKL puede estar relacionado con la reabsorción ósea y ser un comportamiento localmente agresivo en los ameloblastomas convencionales en comparación con los de tipo unicuístico.

Guzmán-Medrano R y cols.(23), realizaron un estudio en 45 casos de ameloblastoma con el fin de investigar la densidad de los macrófagos (MD), y la densidad de los vasos pequeños (MVD), mediante la expresión de los anticuerpos CD68 y CD34. Estos autores observaron una mayor expresión de MD y MVD en los ameloblastomas convencionales en comparación con los ameloblastomas desmoplásicos y los ameloblastomas unicuísticos. Estos microvasos se encontraron principalmente en las áreas peritumorales e intratumorales de los ameloblastomas. Mientras que en los ameloblastomas unicuísticos su localización fue peritumoral e intratumoral, al igual que en las paredes quísticas. En los ameloblastomas desmoplásicos, se observó una escasez de microvasos, estando presentes a distancia de las células tumorales. La morfología de los vasos correspondía a dos patrones, un patrón constituido por vasos cortos y ordenados, referente al ameloblastoma unicuístico. Y otro patrón con vasos largos, con morfología irregular, correspondiente al ameloblastoma convencional y al ameloblastoma desmoplásico. Por todo ello, estos autores concluyeron que existe un incremento de la angiogénesis relacionada con un número mayor de macrófagos en el infiltrado inflamatorio en los distintos tipos de ameloblastoma. Esto, podría estar relacionado con el comportamiento más o menos agresivo de este tipo de tumores, así como, con su biología y el rol que juegan los macrófagos y la angiogénesis en la agresividad y progresión del tumor.

Sánchez Romero C y cols.(24) investigaron la expresión de podoplanin, densidad microvascular linfática (LMVD), y densidad de los microvasos (MVD), mediante la expresión de CD34 y CD10 en 53 casos de ameloblastoma, 3 carcinomas ameloblásticos, y 10 gérmenes dentarios humanos, como grupo control. Los autores demostraron que los carcinomas ameloblásticos mostraron una mayor vascularización linfática peritumoral, la cual podría estar relacionada con su potencial metastásico. Respecto a la expresión de podoplanin, esta fue similar en los ameloblastomas en comparación con los gérmenes dentarios humanos, siendo menor en los carcinomas ameloblásticos, sugiriéndose que el podoplanin no estaría relacionado con la agresividad de estos tumores odontogénicos malignos. Y respecto a la angiogénesis, su expresión era mayor en los ameloblastomas convencionales y carcinomas ameloblásticos más agresivos, en comparación con los ameloblastomas unicuésticos.

Por todo ello, se puede concluir que los factores relacionados con la remodelación ósea, como es la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF) se encuentran sobreexpresados en los ameloblastomas, promoviendo la resorción ósea y su comportamiento localmente agresivo e invasivo. Los factores RANKL, RANK, TRAIL, y OPG están involucrados en dicho comportamiento agresivo, favoreciendo el crecimiento y la agresividad de estos tumores. Además, los anticuerpos relacionados con este tipo de factores que favorecen la reabsorción ósea, como son el CD68 y CD34 están relacionado a su vez, con otros factores, como la densidad de los macrófagos (MD) y la densidad de los microvasos (MVD), los cuales incrementan la angiogénesis y la capacidad del ameloblastoma de tener un comportamiento más o menos agresivo, además de la agresividad y la progresión tumoral.

Existen terapias dirigidas contra este tipo de factores como el denosumab, el cual es un anticuerpo monoclonal que previene que RANKL se una a su receptor, RANK, de esta manera inhibe el desarrollo, activación, y supervivencia de los osteoclastos. Este es administrado mediante una inyección subcutánea en bolo, eliminando la necesidad de infusión intravenosa.

Dentro de los diferentes intermediarios de la señalización celular, encontramos el BRAF un intermediario de la ruta Ras / MAPK, y es un potente activador de MEK. Se identifican más de 40 mutaciones diferentes en del gen BRAF en el cáncer humano. El noventa por ciento de las mutaciones BRAF se explican por una mutación que resulta en un cambio en el residuo 600 que sustituye una glutamina por valina (V600E). La mutación BRAFV600E da como resultado BRAF constitutivamente activo, que a su vez activa la señalización de MEK / ERK en células tumorales.

Fregnani ER y cols.(25), realizaron un estudio en 73 casos de ameloblastoma y su relación con la expresión de BRAF. Dicha expresión fue del 46.6%, la cual estaba relacionada con las recurrencias ($P = 0.0008$), la interrupción de la cortical ósea basal ($P = 0.05$), y la apariencia radiográfica multilocular ($P = 0.044$). Estos autores concluyeron que, la mutación BRAF quizás no cause una importante modificación de los ameloblastomas, pero está asociado con los parámetros clinicopatológicos. Sugiriéndose un comportamiento más agresivo, el cual podría apoyar el futuro uso de inhibidores del BRAF para la terapia de los ameloblastomas.

Diniz MG y cols.(26), investigaron la expresión de BRAFV600 y SMOF412E en 17 casos de ameloblastoma y 11 casos de carcinomas odontogénicos. Se obtuvo una expresión en la mutación de BRAFV600 del 82% en los ameloblastomas (83% en los ameloblastomas uniuésticos y 78% en los ameloblastomas convencionales) en comparación con el 36% obtenido en los carcinomas odontogénicos. Respecto a la mutación SMOF412E, su expresión fue ausente en todas las muestras estudiadas. Concluyéndose que la mutación BRAFV600 es un evento común en los ameloblastomas, sin importar el tipo histológico. Estando presentes en algunos carcinomas odontogénicos con características ameloblásticas. Y la mutación SMOF412E probablemente representa un segundo evento genético en la patogénesis del ameloblastoma.

Brown NA y cols.(27), investigaron la expresión de FGFR-2-RAS-BRAF en 84 casos de ameloblastoma y 40 tumores odontogénicos no ameloblásticos. De los 84 ameloblastomas se analizaron 50 ameloblastomas no descalcificantes, de los cuales un 62% presentaba la mutación BRAFV600E en comparación con los 3 tumores odontogénicos no ameloblásticos. Y las mutaciones BRAF, RAS, y FGFR2 estaban presentes en el 88% de los ameloblastomas.

En los 84 casos de ameloblastoma, la mutación BRAF se asoció a una edad joven de diagnóstico (34.5 años), y en los 50 ameloblastomas descalcificantes a los 33.0 años. También se asoció con la localización mandibular ($P < 0.0001$) en ambas muestras de ameloblastoma. Además, las recurrencias tempranas se observaron en tumores que presentaban la mutación BRAFV600E de tipo salvaje, en maxilar, y en pacientes tratados con enucleación en vez de resección.

Y el uso de vemurafenib inhibió la proliferación de la línea celular AM-1 y SK-Mel-28 (línea celular de melanoma que alberga la mutación BRAFV600E), sin afectar la proliferación de MCF7 (línea celular de cáncer de mama que no alberga ninguna mutación MAPK).

Por todo ello, los autores concluyeron que las mutaciones somáticas FGFR2-RAS-BRAF son mutaciones críticas en la patogénesis de la mayoría de ameloblastomas. Y que las mutaciones somáticas en SMO, CTNNB1, PIK3CA, y SMARCB1 podrían funcionar como mutaciones secundarias. La mutación BRAFV600E no se encontró en ninguna neoplasia odontogénica sin epitelio ameloblástico, sugiriéndose un rol potencial como marcador diagnóstico. Además, el vemurafenib inhibió la proliferación de las células del ameloblastoma, y la activación del MAPK, sugiriéndolo como un fármaco potencial en el tratamiento del ameloblastoma.

Sweeney RT y cols.(28), realizaron un estudio con el objetivo de investigar la expresión de las mutaciones SMO (p.Leu412Phe) y BRAF (Val600Glu) en 28 casos de ameloblastoma. El 39% de los ameloblastomas estudiados tenían la mutación SMO, mientras que el 46% presentaban la mutación BRAF. La mutación SMO fue mayor en los ameloblastomas maxilares, mientras que la mutación BRAF era más frecuentes en los ameloblastomas mandibulares. Además, se observó una asociación entre la recurrencia y la mutación SMO ($P = 0.24$). Y el uso del inhibidor de BRAF, vemurafenib, era sensible a la línea celular AM-1, al igual que la KAAD-ciclopamina, que inhibió el Leu412Phe mutante.

Kurppa KJ y cols.(13), analizaron la expresión de la mutación BRAFV600E, y el uso de anticuerpos EGFR (cetuximab y panitumumab), ERBB2 (trastuzumab), y ERBB4 en 24 casos de ameloblastoma, 6 casos de tumores odontogénicos queratoquísticos, y 6 muestras de mucosa oral normal. En dicho estudio se observó, una sobreexpresión de EGFR y ERBB4 en los ameloblastomas en comparación con la mucosa oral normal ($P = 0.003$ versus $P < 0.001$) o KCOT ($P = 0.001$ versus $P < 0.001$). Además, el 63% de los ameloblastomas portaban la mutación BRAFV600E. Concluyéndose que, la hiperactividad de la vía MAPK RAS-RAF está asociada con la patogénesis del ameloblastoma, a través de la vía EGFR o la frecuente activación de la mutación BRAF. Demostrándose, la frecuente presencia de esta mutación en los ameloblastomas, y permitiendo desarrollar tratamientos para su inhibición.

Kanda S y cols.(29), investigaron la expresión de la señal molecular SHH, PTCH, GLI1, GLI2, y GLI3; y su relación con 29 ameloblastomas primarios. Los autores observaron, que los ameloblastomas expresaban inmunoreactividad para SHH, PTCH, GLI1, GLI2, y GLI3 en la mayoría de las células tumorales, pero no en las células del estroma. Además, el uso de un anticuerpo neutralizante del SHH o ciclopamina inhibió la proliferación de la línea celular AM-1, induciendo su apoptosis. Por ello, se demostró que la inhibición de la señal SHH podría ser una buena terapia para el tratamiento molecular del ameloblastoma, aunque se necesitan más estudios para entender el papel exacto de la vía SHH en la progresión del tumor.

Nakao Y y cols.(30), realizaron un estudio en 32 casos de ameloblastomas e investigaron su relación con la expresión de FGF7 y FGF10. Observándose que, la expresión de FGF7 y FGF10 era positiva en todos los casos de ameloblastoma, y la línea celular AM-1. Además, el uso de U0126 como inhibidor de la vía MAPK inhibió por completo la fosforilación de p44/42 MAPK, la cual se realiza mediante la FGF7 y FGF10. Demostrándose que, la expresión de FGF7 y FGF10 fue positiva en los ameloblastomas, jugando un papel importante en el crecimiento de este tipo de tumores odontogénicos a través de la vía MAPK. Y que el uso de inhibidores de dicha vía, evitarían el crecimiento de este tumor, reduciendo, por tanto, su agresividad.

Amaral-Silva GK do y cols.(31), investigaron los patrones de expresión de hMSH2, hMSH3, y hMSH6; y su relación con 39 casos de ameloblastomas, 2 carcinomas ameloblásticos, y 10 dientes humanos. Los autores observaron que, la expresión de las 3 proteínas fue menor en los ameloblastomas que en los dientes humanos, para hMSH2 ($P = 0.0059$) y para hMSH3 ($P < 0.001$), aunque para hMSH6 no fue estadísticamente significativa ($P = 0.8836$). Además, los patrones de expresión hMSH2 y hMSH3 estaban estadísticamente asociados con casos que presentaban la mutación BRAFV600E ($P = 0.007$, y $P = 0.021$); y los casos que presentaban altos niveles de expresión de hMutS β (hMSH2/hMSH3), hMutS α (hMSH2/hMSH6), y de hMSH2/hMSH3/hMSH6 estaban asociados estadísticamente con el estatus BRAFV600E ($P = 0.009$, $P = 0.007$, y $P = 0.002$). Y se observó, una asociación estadística cuando las tres proteínas estaban sobreexpresadas y la tasa de recidiva ($P = 0.035$). Con todo ello, se demostró que las proteínas hMutS están disminuidas en su regulación en los ameloblastomas, y que la sobreexpresión simultánea de estas proteínas en los ameloblastomas está asociada con la recidiva, pero no predice una supervivencia libre de enfermedad.

Pereira NB y cols.(32), realizaron un estudio en 8 casos de ameloblastomas uniuquísticos, 9 quistes dentígeros, y 9 quistes radiculares en relación con la expresión de BRAFV600E. Observándose que, todos los ameloblastomas uniuquísticos fueron positivos a la inmunotinción BRAFV600E. Esta mutación fue detectada en el 62.5% de los ameloblastomas (2 ameloblastomas intraluminales, 2 murales, y 1 luminal), mediante TAqMan qPCR. Mientras que en los quistes dentígeros y radiculares no se observó expresión alguna. Estos autores, demostraron la exclusividad de esta mutación en el ameloblastoma, permitiendo hacer un diagnostico diferencial de este, con los quistes dentígeros y radiculares, en conjunto con las características clínicas, radiográficas, e histopatológicas.

De todo ello, podemos destacar que dentro de los intermediarios de la señalización celular, el intermediario BRAF, que pertenece a la vía de señalización MAPK y activa la vía MEK, juega un papel muy importante en la patogénesis del ameloblastoma. Siendo un biomarcador prácticamente exclusivo de este tipo de tumores odontogénicos o de aquellos tumores que presentan características ameloblásticas. Además, la mutación SMO parece estar relacionado con la mutación BRAF, y jugar un papel secundario importante en la patogenia del ameloblastoma. Algunas autores, han demostrado que la mutación dependiendo de la mutación presente en el ameloblastoma, podemos encontrarlo en el maxilar o en la mandíbula, y que tiene, además, un edad de diagnóstico diferente, dependiendo de la mutación que esté presente.

También se ha demostrado que el uso del vemurafenib es eficaz en este tipo de tumores odontogénicos, pudiéndose usar como terapia dirigida para su tratamiento. El Vemurafenib se une selectivamente al sitio de unión a ATP de BRAFV600E quinasa e inhibe su actividad. Esto disminuye la señalización de MAPK en células tumorales que expresan BRAFV600E quinasa y reducen la proliferación de células tumorales. El vemurafenib está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con cáncer irreseccable o melanoma metastásico que lleva la mutación BRAFV600E. Se administra por vía oral; por lo tanto, puede inducir una variedad de efectos secundarios similares a otros agentes quimioterapéuticos.

Otro de los intermediarios de la señalización celular en la vía Akt. Akt funciona bajo muchos receptores del factor de crecimiento y proporciona señales de supervivencia que protegen las células de la apoptosis. Las tirosina quinasas receptoras del factor de crecimiento reclutan fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) a la membrana plasmática. Aquí, PI3K fosforila los fosfolinosítidos localizados en la membrana, que reclutan Akt inactiva. Akt es luego fosforilada por las quinasas reguladoras en la proximidad y Akt fosforilada (pAkt) regula numerosas moléculas que suprimen la apoptosis y promueven la supervivencia celular. Finalmente, la fosfatasa y el homólogo de tensina eliminados en el cromosoma 10 (PTEN) regulan negativamente la ruta de señalización de Akt, y las alteraciones de estos intermediarios se identifican en una variedad de tumores humanos.

Cecim RL y cols.(33), llevaron a cabo un estudio donde estudiaron 14 casos de ameloblastomas y analizaron la expresión de moléculas relacionadas con la vía Akt, como la p-Akt, β -catenina, NF-B, p-NF-B, Cyclin-D1, y COX-2; y ver su relación con la patogénesis del ameloblastoma. En dicho estudio se observó que, todos los ameloblastomas presentaban Akt, p-Akt, β -catenina, NF-B, p-NF-B, Cyclin-D1, y COX-2, tanto en las células neoplásicas como en el estroma. Por tanto, estos concluyeron que, las vías EGFR y Akt se basarían en cualquiera de estas moléculas para estimular la proliferación y/o secreción de MMPs.

Por todo ello, se puede observar que existe una interrelación entre estas dos vías de señalización, pudiendo ser relevante para determinar la invasividad local de este tipo de tumores odontogénicos. Además, los datos sugieren que la vía Akt puede desempeñar un papel en la reducción de la apoptosis y un aumento de la proliferación celular en tumores odontogénicos. Y parece no estar involucrada solo esta vía, sino que puede existir una interrelación con la vía de señalización MAPK y EGFR.

La perifosina es un compuesto de alquilfosfocolina oralmente activo con actividad antineoplásica. Inhibe la fosforilación de la vía de señalización Akt y sus dianas, ya que la perifosina bloquea de forma reversible la translocación de Akt a la membrana plasmática. Es un agente terapéutico novedoso que funciona de forma sinérgica con otros medicamentos (cetuximab o erlotinib) para inhibir la proliferación de células de cáncer de mama y próstata. Pudiendo ser de gran utilidad para el tratamiento del ameloblastoma.

Los receptores del factor de crecimiento epidérmico y las proteínas relaciones (EGFR) es otro intermediario de la señalización celular. La EGFR es una tirosina quinasa receptora transmembrana de superficie celular que activa la señalización mitogénica a través de las rutas MAPK y PI3K. El EGFR regula la proliferación de células tanto normales como neoplásicas. Además de EGFR, HER2, HER3 y HER4 son receptores tirosina quinasas que tienen funciones similares en la oncogénesis y citodiferenciación tumoral.

Fregnani y cols.(25), estudiaron la expresión del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en 73 casos de ameloblastoma. Estos autores encontraron, que de todos los casos estudiados el 77.1% de los ameloblastomas eran positivos a EGFR, cuya expresión variada de débil a fuerte inmunotinción, predominantemente en las células de tipo retículo estrellado. EGFR se demostró que estaba sobreexpresado frecuentemente en los ameloblastomas, y los casos que presentaban la mutación BRAF mostraban una resistencia mayor a las terapias dirigidas contra EGFR. Estos autores intentaron investigar la relación entre ambas proteínas, aunque no encontraron diferencias significativas entre la expresión de ambas proteínas, pero sí que demostraron que los casos positivos a una expresión EGFR negativa/débil determinaban un ratio de supervivencia bajo en los análisis univariable.

Oikawa M y cols.(34), investigaron la expresión de EGFR, HER2, HER3, y HER4 en relación con 69 casos de ameloblastoma, 10 folículos dentales, y 11 quistes dentígeros como grupo control. Estos autores no observaron una diferencia estadísticamente significativa en la reactividad inmunohistoquímica para EGFR en los ameloblastomas en comparación con las lesiones odontogénicas. Respecto a la expresión de HER2 en los ameloblastomas, esta era significativamente menor que en los folículos dentales y quistes dentígeros ($P < 0.05$). Sin embargo, su expresión fue mayor en los ameloblastomas de tipo folicular en comparación con los de tipo plexiforme ($P < 0.05$). En cuanto a la reactividad para HER3, no se obtuvo diferencias significativas entre las lesiones odontogénicas y las variantes de ameloblastoma. Y respecto a la expresión de HER4, esta fue significativamente mayor en los ameloblastomas de tipo folicular en comparación con los ameloblastomas de tipo plexiforme ($P < 0.05$). Por tanto, los ameloblastomas de tipo folicular exhibieron una mayor señal genética de EGFR y HER2, que los ameloblastomas de tipo plexiforme. Los autores concluyeron que, la detección de expresión distintas de EGFR y HER4 en los ameloblastomas, en comparación con la expresión de HER3 y HER4, pueden ser de utilidad para el desarrollo de nuevos tratamientos moleculares, en relación con la familia molecular HER (perteneciente a la vía de señalización EGFR), en especial para EGFR y HER4 en relación con los ameloblastomas.

Parece existir una relación entre los diferentes intermediarios de la señalización celular (la vía de señalización MAPK, Akt y EGFR), sin embargo aún no se ha demostrado con exactitud el papel que juegan estas proteínas en la patogénesis del ameloblastoma, aunque si es cierto, que la mutación BRAF parece ser la que tiene una mayor implicación en la patología de este tipo de tumores odontogénicos. En cuanto al tratamiento del ameloblastoma mediante la vía de señalización EGFR, la terapia dirigida anti-EGFR como cetuximab puede usarse en el tratamiento de la enfermedad recurrente. Actualmente, el cetuximab se administra por vía intravenosa, lo que produce efectos secundarios debilitantes. Por lo tanto, es poco probable que esta terapia sea útil en el tratamiento de los ameloblastomas típicos. Sin embargo, la terapia anti-EGFR podría ser beneficiosa en casos que son difíciles de manejar a través de la terapia quirúrgica.

Por otro lado, encontramos a los genes supresores tumorales, entre los que se encuentra el p53, entre otros muchos. El gen supresor tumoral p53 es un factor transcripcional que regula la expresión de genes implicados en la detención del ciclo celular o la apoptosis en respuesta al daño genómico o al estrés celular. La mutación o pérdida de heterocigosidad en el gen p53 y/o la acumulación del producto de la proteína p53 se asocia con un aumento de la proliferación celular y la transformación maligna. Además, p53 actúa como un gen supresor tumoral en el complejo p53-MDM2-p14ARF. La proteína MDM2 forma un complejo compuesto tanto con proteínas p53 mutantes como de tipo salvaje, e inactiva la función p53 de tipo salvaje, dando como resultado la génesis tumoral o el desarrollo de tumores. El producto del gen p14ARF interactúa directamente con MDM2 y neutraliza la inhibición mediada por MDM2 de p53. Las mutaciones en el gen p53 aumentan en MDM2 y se observan disminuciones en los productos del gen p14ARF en varias neoplasias malignas. Por lo tanto, los niveles alterados de estas moléculas pueden afectar tanto la proliferación como la apoptosis en algunas variantes de ameloblastoma.

Alin Olimid D y cols.(35), llevaron a cabo un estudio en 22 casos de ameloblastoma y analizaron la expresión de p16 en relación con este tipo de tumores odontogénicos. Los autores observaron una inmunoexpresión de p16 del 90.9%, obteniéndose valores mayores en los ameloblastomas de tipo folicular (75.5%) y en los ameloblastomas unicústicos de tipo intraluminal (66.8%). Esta inmunoexpresión de p16 indicó una reactividad específica por las células del retículo estrellado ($P < 0.05$). Concluyéndose que la inmunoexpresión de esta proteína podría aportar información como un indicador de la progresión de los ameloblastomas, y ser de utilidad como marcador de la agresividad tumoral.

Loyola AM y cols.(36), analizaron la expresión de p16 y p53 en 17 casos de carcinomas ameloblásticos con el fin de encontrar alguna relación entre ellos. Los autores observaron una mayor expresión citoplásmica de p16 y p53 en los carcinomas ameloblásticos ($P = 0.0401$) en comparación con los ameloblastomas ($P = 0.0426$). Por tanto, dedujeron que el incremento en la inmunoexpresión de este tipo de proteínas en los carcinomas ameloblásticos en comparación con los ameloblastomas estudiados, puede ser de utilidad para la realización de un diagnóstico diferencial entre estos dos tipos de tumores odontogénicos.

Martínez-Martínez M y cols.(37), analizaron 15 casos de ameloblastomas y 5 casos de carcinomas ameloblásticos en relación con la expresión de p53 y p63. De los resultados obtenidos, los autores demostraron que p53 estaba expresado en el 1.77% de los ameloblastomas en comparación con el 36.01% obtenido en los carcinomas ameloblásticos. Respecto a la expresión de p63 los casos de ameloblastomas fueron positivos principalmente en las células columnares periféricas, y en la mayoría de casos con metaplasia escamosa; en los carcinomas ameloblásticos fueron fuertemente positivos en la mayoría de casos y células. Por tanto, se concluyó que el p53 era una de las proteínas con mayor utilidad como marcador de transformación maligna, debido a que su expresión fue mayor en los carcinomas ameloblásticos en comparación con los ameloblastomas; y que la expresión de p63 sugirió una pérdida de maduración de las células malignas epiteliales, al ser mayor su expresión en los carcinomas ameloblásticos.

Fregnani y cols.(25), intentaron analizar la expresión de p53 en relación con 73 casos de ameloblastoma, en particular los que presentaban la mutación BRAFV600E. De todos los ameloblastomas estudiados, el 46.6% presentaban la mutación BRAF, y se obtuvo una asociación estadísticamente significativa con la expresión de p53 ($P = 0.0087$). En este estudio se observó una relación entre la expresión BRAF y el marcador molecular asociado con la proteína de supresión tumoral p53, cuya mutación y sobreexpresión ha sido descrita en otras neoplasias humanas, incluyéndose el carcinoma ameloblástico y el ameloblastoma. Estos hallazgos, podrían aportar una evidencia adicional referente a que la mutación BRAFV600E podría guiar un comportamiento más agresivo del ameloblastoma.

El syndecan-1 (CD138) es un receptor transmembrana de ECM. Este proteoglicano sulfato de heparina se une extracelularmente al factor de crecimiento y a las moléculas de la matriz e inicia numerosas cascadas de señalización, incluida la activación de las rutas de Ras-MAPK. Syndecan-1 también promueve la adhesión celular al ECM y retarda la migración de células cancerosas, y su pérdida disminuye la adhesión celular a sustratos de colágeno y mejora la motilidad e invasión celular. Syndecan-1 modula varios procesos clave que son críticos en la génesis tumoral, como la proliferación y apoptosis de células cancerígenas, angiogénesis y metástasis. Se usa como un marcador pronóstico para diversas enfermedades malignas como el cáncer de laringe y de mama, y el mieloma múltiple. Los niveles reducidos de syndecan-1 están implicados en el comportamiento invasivo de las células tumorales en cánceres de cabeza y cuello, pulmón, y cáncer colonrectal, y se hipotetiza que la pérdida de la expresión de syndecan-1 puede servir como marcador pronóstico de malos resultados clínicos en pacientes con lesiones odontogénicas.

Safadi RA y cols.(38), realizaron un estudio sobre la expresión de syndecan-1 y su relación con 24 casos de ameloblastoma y 5 casos de carcinomas ameloblásticos. Estos autores no observaron diferencias significativas en la expresión de syndecan-1 (CD138) entre los grupos ($P > 0.05$), aunque dicha expresión fue ligeramente menor en los ameloblastomas recurrentes y en los carcinomas ameloblásticos en comparación con los ameloblastomas no recurrentes. Por ello, los autores concluyeron que el syndecan-1 podría ser de utilidad para indicar una alta agresividad potencial cuando este se encuentra expresado en el estroma del tejido conectivo.

Martínez- Martínez M y cols.(37), analizaron la expresión de syndecan-1 en 15 casos de ameloblastoma y 5 casos de carcinomas ameloblásticos. Los resultados obtenidos, referente a la expresión de este receptor de membrana, demostraron una positividad fuerte de CD138 en la mayoría de los casos de carcinoma ameloblástico, excepto en áreas muy indiferenciadas donde su expresión era débil o ausente. En los casos de ameloblastoma, la expresión de CD138 fue positivamente alta en las células basales y suprabasales localizadas en las áreas centrales. En las células localizadas en las áreas escamosas metaplasicas su expresión también fue altamente positiva. Los autores concluyeron, que la expresión de esta molecula de adhesión fue la que más fue expresado, tanto por los ameloblastomas como por los carcinomas ameloblásticos. Sin embargo, no pudieron confirmar que existiera una diferencia significativa en la expresión de sydecan-1 entre los diferentes grupos.

Fregnani y cols.(25), investigaron si existía alguna relación entre los ameloblastomas que presentaban la mutación BRAF y la expresión de sydecan-1. Sin embargo, no encontraron una relación significativa, los ameloblastomas que presentaban la mutación BRAF expresaban de forma débil sydecan-1 en el 46.6% de los casos.

La transición epitelial-mesenquimal (EMT) es un mecanismo por el cual las interacciones célula-célula y ECM se alteran para liberar las células epiteliales del tejido circundante; el citoesqueleto se reorganiza y las células adquieren la capacidad de moverse a través de la EMC. EMT es integral en el desarrollo, la curación de heridas y el comportamiento de células madre, y contribuye patológicamente a la fibrosis y la progresión del cáncer. Las proteínas inductoras EMT, como Snail y Slug (Snail 2) son miembros de la superfamilia represora de la transcripción del dedo de zinc. SIP1 y Twist también están implicados en EMT. SIP1 es un factor de transcripción ZEB, y Twist es un miembro de la familia de factores de transcripción hélix-bucle-hélix.

Florescu A y cols.(16), analizaron la expresión de E-cadherina y vimentina en relación con 17 casos de ameloblastoma. Observaron que la E-cadherina era expresada por todos los casos de ameloblastomas estudiados, mientras que la vimentina se encontraba en el 17.6% de los ameloblastomas. Demostrando que tanto la E-cadherina como la vimentina están involucradas en el control del comportamiento ameloblástico local, mediante el proceso ECM (transición mesenquimal-epitelial). Sin embargo, en el estudio realizado por Martinez-Martinez M y cols.(37), no pudieron encontrar evidencias en la pérdida de adhesión molecular de la E-cadherina en relación con los 20 casos de ameloblastoma estudiados.

Khalil E y cols.(39), realizaron un estudio en 30 casos de ameloblastomas y analizaron la expresión de Twist. Y observaron que Twist fue negativo (expresión < 10%) en 2 ameloblastomas plexiformes, 3 ameloblastomas foliculares, y 3 ameloblastomas periféricos; Twist fue levemente positivo (expresión 11-25%) en 3 ameloblastomas plexiformes, y 4 ameloblastomas foliculares; Twist fue moderadamente positivo (expresión 26-50%) en 3 ameloblastomas acantomatosos, 1 ameloblastomas desmoplásico, 1 ameloblastoma folicular, 2 ameloblastomas de células granulares, 3 ameloblastomas mixoides, y 3 carcinomas ameloblásticos; y que Twist fue fuertemente positivo (expresión > 50%) en 1 ameloblastoma acantomatoso, 2 ameloblastomas de células granulares, 2 ameloblastomas mixoides, y 3 carcinomas ameloblásticos. Con todos estos datos, los autores demostraron que la expresión de Twist fue mayor en los ameloblastomas acantomatosos y de células granulares; y que su expresión fue mayor al 50% en los carcinomas ameloblásticos y ameloblastomas recurrentes en comparación con los primarios.

González-González R y cols.(40), analizaron 110 casos de ameloblastomas e investigaron su relación con la expresión de survivina, Bcl-2 y Bax. Observándose una expresión de survivina citoplásmica y Bcl-2 mayor en los ameloblastomas convencionales en comparación con los ameloblastomas de tipo uniuístico ($P < 0.05$), mientras que la expresión de Bax fue mayor en los ameloblastomas uniuísticos en comparación con los de tipo mural ($P < 0.05$). Sin embargo, la expresión de survivina en el núcleo fue mayor en los ameloblastomas uniuísticos en comparación con los convencionales ($P < 0.05$). Por tanto, los autores demostraron que la expresión citoplásmica de survivina, Bcl-2, y Bax está relacionada con el comportamiento de los ameloblastomas convencionales, y posiblemente el incremento de survivina en el núcleo en los ameloblastomas uniuísticos esté asociado con la morfología epitelial.

Siar CH y cols.(41), investigaron la expresión de F-actina, Cortactina, N-WASP, y WIP en relación con 87 casos de ameloblastomas. Todos los ameloblastomas expresaron F-actina, el 83.9% de los ameloblastomas expresaron cortactina, un 67.8% expresaron N-WASP. Sin embargo, WIP fue la proteína invadopodia más extensamente expresada en los ameloblastomas (88.5%). Además, se observó una correlación significativa entre la expresión de cortactina y el género; y entre N-WASP con los diferentes subtipos de ameloblastoma ($P < 0.05$). También se observaron diferencias significativas referente a los niveles de expresión entre las células precursoras ameloblásticas, las células del retículo estrellado, y las células del estroma para la cortactina, N-WASP, y WIP; y entre el centro tumoral y el frente invasivo para la f-actina y WIP ($P < 0.05$). Demostrándose que, la invasión local del ameloblastoma es dependiente de estos marcadores, aunque se necesitan futuras investigaciones para averiguar que vías de señalización y mecanismos de regulación están implicados.

Otros autores también investigaron algunas proteínas invadopodia y su relación con el ameloblastoma, como Sánchez-Romero C y cols.(42), realizaron un estudio en 55 ameloblastomas, 3 carcinomas ameloblásticos, y 13 gérmenes dentarios como grupos control; e investigaron su relación con la expresión de GLUT-1 y HIF-1 α . Se observó que la expresión de GLUT-1 en los gérmenes dentarios fue de 214.8, de 226.2 en los ameloblastomas, y de 241.05 en los carcinomas ameloblásticos. Además, se observaron diferencias significativas entre los ameloblastomas convencionales comparado con los ameloblastomas de tipo uniuístico (P = 0.041). En cuanto a la expresión de HIF-1 α , fue negativa en el grupo control, en los ameloblastomas fue del 27.3%, y positiva en uno de los casos de carcinoma ameloblástico.

da Costa NMM y cols.(43), investigaron la expresión de NOTCH1, HIF-1 α , ADAM-12, y HB-EGF; en relación con 20 casos de ameloblastoma, 8 tumores odontogénicos uísticos calcificantes, y 10 folículos dentales como grupo control. Los autores observaron que, la expresión de NOTCH1, HIF-1 α , ADAM-12, y HB-EGF fue mayor en las células tumorales de los ameloblastomas estudiados en comparación con los tumores odontogénicos uísticos calcificantes y los folículos dentales (P < 0.01). Pudiéndose demostrar que, la expresión de NOTCH1, HIF-1 α , ADAM-12, y HB-EGF estarían directamente asociadas con el mecanismo de invasión de los ameloblastomas. La expresión de estas proteínas en los ameloblastomas incrementa la hipoxia intratumoral, por tanto, estas proteínas son probablemente miembros de la misma vía celular durante la hipoxia, y facilitan el incremento en la formación de invadopodia e invasión tumoral.

Oh KY y cols.(44), realizaron un estudio en 82 tumores epiteliales odontogénicos, de los cuales 60 eran ameloblastomas (20 ameloblastomas convencionales, 20 ameloblastomas uniuísticos, y 20 ameloblastomas recurrentes) y 6 eran carcinomas ameloblásticos; e investigaron su relación con la expresión de Twist y Snail. Los autores observaron una expresión de Twist en las células tumorales del 46.7% en los ameloblastomas y del 83.3% en los carcinomas ameloblastomas, mientras que en las células del estroma Twist estaba expresado en el 96.7% de los ameloblastomas y en el 100% de los carcinomas ameloblastomas. Respecto a la expresión de Snail en las células tumorales, fue del 66.7% en los casos de ameloblastomas y del 100% en los carcinomas ameloblásticos; y en las células del estroma fue del 90.0% en los ameloblastomas y del 83.3% en los carcinomas ameloblásticos. Estos autores demostraron que, la expresión de Twist y Snail pueden afectar la EMT en los carcinomas ameloblásticos, y pueden estar involucrados en la recurrencia de los ameloblastomas. Además, la expresión de Twist en el estroma puede estar asociado con el comportamiento clínico agresivo de los tumores odontogénicos epiteliales. Y, la secuencia metabólica Twist-Snail puede participar en el desarrollo y progresión de los tumores odontogénicos, y en la interacción entre el tumor y el estroma en los tumores odontogénicos, pudiendo estar mediado por Snail. Al igual que el estudio de Huat Siar C y cols.(45), los cuales investigaron la relación entre la expresión de Snail, Slug, SIP1, y Twist; y 64 casos de ameloblastomas. Y se observó que, para todos los subtipos de ameloblastomas evaluados, los ratios de expresión de Snail fueron significativamente mayores que otros factores de transcripción (P < 0.05). No habiendo diferencias significativas en los ratios de expresión de Slug, SIP1, y Twist entre los diferentes tipos de ameloblastomas (P < 0.05). Por tanto, esto demuestra que los factores de transcripción realizan diferentes papeles en la inducción de la vía EMT en los ameloblastomas, siendo Snail el represor clave involucrado en dicho proceso.

Estos genes median diversas funciones biológicas tales como la diferenciación celular, la motilidad celular, la regulación del ciclo celular y la apoptosis. En la oncogénesis, estas proteínas regulan negativamente la expresión de E-cadherina, un regulador bien conocido de EMT. Además, Snail y Slug regulan, mediante incremento, las MMP que degradan la ECM, promoviendo así la invasión. Por lo tanto, estas proteínas probablemente tengan un papel crucial en la invasividad tumoral del ameloblastoma.

CD10 es una glicoproteína transmembrana. Funciona como una endopeptidasa neutra y es miembro de la familia de la metaloproteasa. CD10 está involucrado en la escisión e inactivación de ciertas hormonas peptídicas importantes para la transducción de señales. Se expresa en carcinoma de células gástricas y renales, y melanomas.

Varios estudios muestran que CD10 podría ser un buen marcador para diferenciar entre tumores primarios y metástasis, y por lo tanto, este marcador es probablemente útil para evaluar la progresión tumoral.

Ahlem B y cols.(46), analizaron el marcador CD10 en 37 casos de ameloblastoma. Y observaron que, CD10 era moderadamente positivo en el 41% de los casos. Además, demostraron que había una correlación estadísticamente significativa entre el marcador CD10 y la recurrencia ($P = 0.002$). Por ende, el índice de proliferación de CD10 parece ser un marcador significativo de invasividad local y recurrencia en el ameloblastoma, constituyéndolo como factor pronóstico. Además, cuando estos marcadores son positivos, se requiere una vigilancia postoperatoria rigurosa y regular, pudiendo ser indicado el tratamiento radical en los casos de recurrencia.

Las citoqueratinas son proteínas de filamentos intermedios epiteliales específicas que muestran una expresión selectiva alta, dependiendo de la línea celular y la diferenciación. Esta propiedad es beneficiosa para el tipado celular. Por ejemplo, el epitelio oral puede clasificarse en tres tipos, de acuerdo con los patrones de expresión de las citoqueratinas. Además, los diferentes patrones tienen una importancia clave en la clasificación exacta y en la diferenciación de los distintos subtipos de tumores.

Fujita M y cols.(47), investigaron la relación entre la expresión de la CK8, CK13, CK14, y CK19, y su relación con HSP27 (proteína de choque térmico) y pHSP27 (proteína de choque térmico fosforilada) en 40 casos de ameloblastoma. Observándose una mayor expresión de HSP27 en comparación con la pHSP27; y en cuanto a las citoqueratinas se demostró que, CK8 se expresaba principalmente en las células cuboidales de los ameloblastomas plexiformes; CK13 se encontraba expresado, sobre todo, en los ameloblastomas foliculares; y que CK14 y CK19, era detectado en tanto en los ameloblastomas plexiformes como en los de tipo folicular. Estos autores demostraron, que la expresión de HSP27 en los ameloblastomas de tipo plexiforme estaba correlacionado con la expresión de CK8, sugiriéndose que HSP27 podría regular la expresión de CK8.

Martínez-Martínez M y cols.(37), realizaron un estudio en el que investigaron 15 casos de ameloblastomas, y 5 casos de carcinomas ameloblásticos, en relación con la expresión de CK5, CK7, CK8, CK14, y CK19. Sin embargo, aunque la expresión de CK5 y CK19 fue la más significativa en los carcinomas ameloblásticos en comparación con los ameloblastomas, no parecía estar relacionado con la transformación maligna de este.

Loyola AM y cols.(36), llevaron a cabo un estudio en 17 carcinomas ameloblásticos y estudiaron si existía alguna relación con la expresión de CK7, CK8, CK14, CK18, y CK19. Se observó una mayor expresión de CK18 ($P = 0.0356$) y de CK19 ($P < 0.0001$) en los carcinomas ameloblásticos estudiados. Sin embargo, en CK7, CK8, y CK14 no se observaron valores estadísticamente significativos. Por tanto, se demostró que el incremento en la inmunexpresión de CK18 y CK19 en los carcinomas ameloblásticos, en comparación con los ameloblastomas estudiados, puede ser útil para la realización de un diagnóstico diferencial entre estos dos tipos de tumores odontogénicos.

Fregnani y cols.(25), investigaron 73 casos de ameloblastomas y su relación entre la expresión de la mutación BRAF y la expresión de CK1, CK4, CK6, CK7, CK8, CK10, CK14, CK16, CK18, y CK19. Observándose una asociación estadísticamente significativa entre la expresión de CK8 ($P = 0.00077$) y CK16 ($P = 0.05$), y los ameloblastomas que portaban la mutación BRAFV600E. Los autores demostraron una asociación de BRAF con las proteínas estructurales CK8 y CK16, sugiriendo que BRAF no determinaría la apariencia microscópica del ameloblastoma, no causando una modificación estructural importante en estos tumores, aunque si esté asociado con los parámetros clinicopatológicos que sugieren un comportamiento más agresivo.

Pal SK y cols.(48), realizaron un estudio en 28 casos de ameloblastoma, 1 caso de fibroma ameloblástico, y 6 casos de carcinomas de células basales de piel; y su relación con la expresión de CK10, CK13, CK14, CK15, CK16, CK17, CK18, CK19, y CK20. Estos autores observaron que, la expresión de CK13 se encontraba ocasionalmente en las células internas, al igual que CK17 y CK14, las cuales se expresaron en la mayoría de las células, y cuya expresión parecía ser recíproca a CK13. En cuanto a la expresión de CK15, sólo se observó en los ameloblastomas. Y CK16 y CK18, se expresó de forma difusa en la mayoría de las células. Mientras que CK19, se expresó en todas las células tumorales. Concluyéndose, que gracias a las CK15 y CK19 se podría realizar un diagnóstico diferencial de los ameloblastomas, aportando un método objetivo para evaluar la diferencia celular, sobre todo ante aquellas variantes más raras.

La proliferación celular es un proceso esencial en todos los organismos vivos, debido a sus roles en el crecimiento celular y en el mantenimiento de la homeostasis tisular. El control de la proliferación celular está completamente desregularizado en las neoplasias. Por esta razón, la evaluación de la actividad de la proliferación celular mediante análisis inmunohistoquímicos se ha convertido en una herramienta de vital importancia para proveer información útil sobre el comportamiento de un sinfín de tumores. El antígeno Ki-67 se encuentra expresado preferentemente durante la fase tardía G1 del ciclo celular, mientras que en la fase G0 la expresión de Ki-67 es escasa. Debido a esta escasez de expresión en la fase G0, la proteína Ki-67 ha sido usada ampliamente como un marcador pronóstico tumoral importante.

Martínez-Martínez M y cols.(37), llevaron a cabo un estudio en 15 casos de ameloblastoma, y 5 casos de carcinomas ameloblástico; y analizaron su relación con la expresión de Ki-67. Y se observó que, la inmunoexpresión de Ki-67 obtenida en los ameloblastoma era del 2.37% en comparación con el 23.46% obtenido en el grupo de los carcinomas ameloblásticos. Por tanto, se pudo demostrar que la inmunoexpresión de esta proteína era mayor en los carcinomas ameloblásticos que en los ameloblastomas, sugiriéndolo como un biomarcador óptimo para la transformación maligna.

Safadi RA y cols.(38), investigaron la relación entre la expresión de Ki-67 y 24 casos de ameloblastomas, y 5 casos de carcinomas ameloblásticos. Observándose que una inmunoexpresión de Ki-67 significativamente diferente entre los grupos ($P = 0.004$), demostrándose que dicha proteína es un indicador potencial de los carcinomas ameloblásticos.

Ahlem B y cols.(46), realizaron un estudio en 37 casos de ameloblastomas, de los cuales 32 eran ameloblastomas convencionales y 5 eran ameloblastomas uniuquísticos; e investigaron la expresión de Ki-67 y su posible relación con este tumor. Los autores obtuvieron una expresión de Ki-67 comprendida en débil (30%), moderada (49%), e intensa (21%), demostrándose que el índice de proliferación de Ki-67 en las células del estroma parece ser un marcador significativo de invasividad local y recurrencia de los ameloblastomas, y por ende, constituye un factor pronóstico. Además, cuando estos marcadores son positivos, se requiere una vigilancia postoperatoria rigurosa y regular, pudiendo ser indicado el tratamiento radical en los casos de recurrencia.

Alin Olimid D y cols.(35), llevaron a cabo un estudio en 22 casos de ameloblastoma, y analizaron la expresión de Ki-67. En dicho estudio se observó una inmunoexpresión de esta proteína en la mayoría de los casos estudiados, obteniéndose valores mayores en los ameloblastomas de tipo folicular y en los ameloblastomas uniuquísticos de tipo intraluminal. Indicando que Ki-67 tenía una predisposición por las células columnares periféricas. Por ello, los autores demostraron que la inmunoexpresión de Ki-67 podría aportar información como indicador de la progresión en los ameloblastomas, y comportarse como un marcador de la agresividad tumoral en este tipo de neoplasias.

Fregnani y cols.(25), intentaron investigar si existía alguna relación entre los ameloblastoma que presentaban la mutación BRAF y la expresión de Ki-67. Analizaron un total de 73 casos de ameloblastoma, de los cuales el 100% dieron positivos para esta proteína, la cual se localizaba predominantemente en las células de tipo retículo estrellado. Sin embargo, los autores investigaron la relación entre la expresión de BRAF y marcadores moleculares asociados con el comportamiento del tumor, no obteniéndose una relación significativa con Ki-67.

González-González R y cols.(40), realizaron un estudio en 110 casos de ameloblastoma, de los cuales 38 eran ameloblastomas convencionales y 72 eran ameloblastomas uniuíquisticos; e intentaron investigar si existía alguna relación con la expresión de Ki-67. Se observó que, la expresión de esta proteína era mayor en los ameloblastomas uniuíquisticos comparado con los ameloblastomas convencionales ($P < 0.05$). Demostrándose que el incremento en la expresión de Ki-67 en el núcleo de los ameloblastomas uniuíquisticos, podría estar asociado con la morfología epitelial.

Loyola AM y cols.(36), investigaron la expresión de Ki-67 en 17 carcinomas ameloblásticos. Observándose que, la expresión de Ki-67 era mayor en los carcinomas ameloblásticos (86.4 ± 66.0) en comparación con los ameloblastomas (19.9 ± 7.0), esto demuestra que el incremento en la inmunoexpresión de esta proteína en los carcinomas ameloblásticos comparado con los ameloblastomas, puede ser de utilidad para el diagnostico diferencial entre estos tumores odontogénicos.

Carreón Burciaga RG y cols.(49), analizaron 111 casos de ameloblastomas (72 ameloblastomas uniuíquisticos, 38 ameloblastomas convencionales, y 1 carcinomas ameloblástico) y su relación con la inmunoexpresión de Ki-67. Se observó una mayor expresión de Ki-67 en los ameloblastomas de tipo uniuíquístico comparado con los ameloblastomas convencionales, aunque dicha expresión no fue significativa.

El Tumor de Wilms gen 1 (WT1), localizado en el cromosoma 11p13, se describió originalmente como un gen supresor tumoral. La proteína WT1 se encuentra en varios tipos de tumores malignos, como el carcinoma de células escamosas, tumores gastrointestinales y pancreático-biliares, tumores urinarios y genitales, cáncer de mama, tumores cerebrales, melanomas malignos, sarcomas de tejidos blandos, y osteosarcomas; además, sus niveles de expresión sirven como un factor pronóstico significativo. Los ensayos clínicos que examinan la inmunoterapia contra el cáncer basada en el péptido WT1 en varios tipos de tumores, han demostrado su eficacia clínica y seguridad. Por ello, este procedimiento se ha considerado como un nuevo tratamiento potencial para varios tumores que presentan sobreexpresión de WT1. Sin embargo, la expresión de WT1 en el ameloblastoma, cuya estrategia de tratamiento para el cual se limita en la resección quirúrgica, permanece indeterminada.

Bologna-Molina R y cols.(50), investigaron la expresión de WT1 en 168 casos de ameloblastoma, 1 carcinoma ameloblástico, y 5 gérmenes dentarios como grupos control. Los autores observaron que, los gérmenes dentarios presentaban una ausencia en cuanto a la expresión de WT1; los ameloblastomas expresaban el WT1 en un 54% (un 76.1% en los ameloblastomas convencionales comparado con el 40.9% expresado por los ameloblastomas uniuíquisticos); los ameloblastomas desmoplásicos dieron negativo en cuanto a la expresión de WT1, al contrario que la muestra de carcinoma ameloblástico; y los ameloblastomas acantomatosos presentaron una positividad fuerte a WT1 (71.4%). Por todo ello, se demuestra que la expresión de WT1 puede influenciar la patogénesis del ameloblastoma, mediante variación de sus niveles de expresión en los diferentes tipos histológicos del ameloblastoma.

Khalele BAEO y cols.(51), analizaron la expresión de WT1 en 37 casos de ameloblastomas. Observándose que, los ameloblastomas adenomatoides y plexiformes mostraron una fuerte positividad, seguido de los ameloblastomas foliculares hemangiomasos. Los ameloblastomas desmoplásicos y los de tipo uniuíquisticos manifestaron una expresión de WT1 del 50-75%. Y los ameloblastomas acantomatosos presentaron la expresión más débil.

Respecto a las células, la inmunoreactividad fue mayor en las células ameloblastomas, en comparación con las células del estroma y las del retículo estrellado. Demostrándose que, existencia una evidencia significativa de la contribución del gen tumoral WT1, como un oncogen, en la patogenia del ameloblastoma.

Todo ello demuestra que, el Tumor de Wilms gen 1 parece tener un papel importante en la patogenia del ameloblastoma, ya que se encuentra expresado en la mayoría de ellos y con unos niveles de expresión elevados. Si es cierto, que existe controversia entre los diferentes tipos histológicos de ameloblastoma, siendo necesario más estudio y ensayos clínicos que confirmen los hallazgos obtenidos por estos autores.

La expresión de los diferentes perfiles genéticos de las células tumorales ha avanzado en nuestra comprensión de la patogénesis de tumores humanos. La identificación de genes específicos o grupos de genes que están desregulados, y por lo tanto, que juegan un papel potencial en el inicio, la proliferación y la determinación morfológica del tumor, podrían proporcionar nuevos enfoques diagnósticos y terapéuticos(52).

Yanatatsane y cols.(53), realizaron un estudio en 82 casos de ameloblastoma, y 140 muestras de sangre de población sana como grupo control; y su relación con la expresión del gen XRCC1 (codón 194, 280, y 399). Los autores obtuvieron que, los halotipos GGT (codón 194), AGC (codón 280), y GGC (codón 399) fueron los que más se encontraron. Siendo el GGC el halotipo protector (expresándose en el 21.62% de los ameloblastomas en comparación con el 37.61% expresado en el grupo control), y el AGT el halotipo de riesgo (en los ameloblastomas se expresó en un 10.37% y en el grupo control un 2.87%). Por tanto, de los 3 codones analizados, se encontró que el halotipo GGC era protector y el AGT de riesgo. Ambos forman parte del alelo G del codón 280, y este no estaba presente en los ameloblastoma. Concluyéndose que el gen XRCC1 podría ser un marcador molecular útil para el diagnóstico de los ameloblastomas.

Silva FPY y cols.(54), realizaron un estudio en 17 casos de ameloblastomas, e investigaron su relación con la expresión de los marcadores de células madres CD90 y P75NTR. En dicho estudio se observó que, la expresión de CD90 era estadísticamente mayor en los ameloblastomas convencionales que en los ameloblastomas unicuésticos ($P = 0.003$); y que la expresión de P75NTR también era estadísticamente mayor en los ameloblastomas convencionales en comparación con los ameloblastomas unicuésticos ($P = 0.007$). Demostrándose un incremento en la expresión de estos marcadores en los ameloblastomas convenciones comparado con los de tipo unicuéstico, sugiriendo un comportamiento biológico diferente, así como en el desarrollo del ameloblastoma, probablemente relacionado con la alteración en la expresión de CD90 y P75NTR.

Setién-Olarra A y cols.(55), analizaron 19 micro ARNs y su relación con 43 casos de ameloblastoma (de los cuales 27 era ameloblastomas convencionales y 16 eran ameloblastomas unicuésticos), y 27 casos de quistes dentígeros como grupo control. De los 19 miARNs investigados, se encontró una diferencia significativa, respecto al ARN-489, entre los ameloblastomas convencionales comparado con los de tipo unicuéstico ($P = 0.016$). Esto demuestra que, la expresión diferente de los microARNs en los ameloblastoma, está relacionada con el desarrollo neoplásico, el proceso osteogénico, y la diferenciación neoplásica. Identificándose un microARN (miR-489) diferenciado entre los ameloblastomas convencionales en comparación con los de tipo unicuéstico, pudiendo ser de utilidad para estudiar nuevos métodos relacionados con la etiopatogénesis de estas neoplasias, mejorando su diagnóstico y desarrollando tratamientos más efectivos.

Yang J y cols.(56), llevaron a cabo un estudio en el que investigaron la expresión de los genes DDR1 y DDR2 (receptores del dominio de la discoidina), y su relación con 83 casos de ameloblastomas (60 ameloblastomas primarios y 23 ameloblastomas recurrentes), y la mucosa oral normal como grupo control. Observándose que, la expresión de DDR1 y DDR2 estaban aumentadas 3.44 y 3.66 veces en los ameloblastomas comparado con la mucosa oral normal, respectivamente. Además, los ameloblastomas recurrentes expresaron mayores niveles de DDR1 y DDR2 en comparación con los ameloblastomas primarios ($P < 0.05$). Y, no se observaron diferencias significativas entre los distintos subtipos de ameloblastoma ($P = 0.328$). Por ende, este estudio demuestra una fuerte asociación de los DDRs con los ameloblastomas, pudiendo tener un impacto importante en el comportamiento agresivo de estos tumores. Además, los genes DDRs podrían considerarse como un buen biomarcador para la progresión tumoral.

Costa SFS y cols.(57), investigaron 10 casos de ameloblastoma, 8 casos de folículos dentales como grupo control; y estudiaron su relación con 22 genes relacionados con la apoptosis. Los autores observaron que, de los 22 genes, sólo dos se encontraban expresados en el ameloblastoma. La expresión del gen BCL2LI1 era mayor en los ameloblastomas comparado con los folículos dentales ($P < 0.05$), mientras que para el gen TNFRSF25 no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos estudiados ($P > 0.05$). Por tanto, se demostró que la transcripción del gen relacionado con la apoptosis BCL2LI1 está posiblemente regulado por la metilación de ADN en los ameloblastomas.

Aunque se ha avanzado mucho en el conocimiento de los eventos tempranos que conducen y promueven la tumorigénesis en el ameloblastoma y los tumores odontogénicos en general, sigue siendo limitado. Siendo necesario más ensayos clínicos, para esclarecer el papel de estos genes en la etiopatogénesis del ameloblastoma.

Los proteoglicanos (PG), un componente estructural tanto de la matriz extracelular como de las membranas celulares, son un complejo compuesto por un núcleo de proteínas con glicoaminoglicanos unidos covalentemente (GAG). El sulfato de condroitina, el heparán sulfato, y el queratán sulfato son los mayores tipos de GAG. Li X y cols.(58), llevaron a cabo un estudio en 34 casos de ameloblastomas, 10 queratoquistes odontogénicos, y 17 quistes dentígeros; e investigaron su relación con la expresión de sulfato de condroitina A (SC-A), heparán sulfato (HS), y queratán sulfato (QS). Observándose que, la expresión de SC-A fue estadísticamente mayor en los ameloblastomas comparado con los queratoquistes y quistes foliculares ($P < 0.01$), expresándose con mayor frecuencia en las células de tipo retículo estrellado (91.2%) en comparación con las células de tipo ameloblástica (67.6%) ($P < 0.01$). Sin embargo, la expresión de HS y QS no obtuvo diferencias significativas entre los diferentes grupos. Por ello, se demostró que el SC-A se expresa con mayor frecuencia en los ameloblastomas, que en los otros dos grupos, expresándose con mayor frecuencia en las células del retículo estrellado. Todo ello sugiere que, el SC-A está asociado con la patogénesis del ameloblastoma, así como, con la citodiferenciación de las células tumorales del retículo estrellado.

Numerosas vías de señalización celular se activan en el ameloblastoma, aunque estos biomarcadores se estudien y se analicen por separado. Las vías de señalización celular están desreguladas en este tipo de neoplasias. En el ameloblastoma se observa una expresión alta de biomarcadores relacionados con la vía de señalización Akt, responsable de la supervivencia celular y de la disminución de la apoptosis, (pAkt, PI3K, PTEN, β -catenina, NF-B, p-NF-B, cyclin-D1, COX2), lo que indica una señalización aberrante a través de esta vía. Además, la mutación BRAFV600E presente en el ameloblastoma, da como resultado BRAF constitutivamente activo, el cual es un intermedario de la vía Ras/MAPK, y conduce a la activación de la vía de señalización MEK/ERK, responsable de la proliferación y diferenciación celular, en las células tumorales.

Luego tenemos la vía de señalización EGFR (HER2, HER3, y HER4), cuyas funciones están relacionadas con la oncogénesis y la citodiferenciación celular, la cual está relacionada con la vía de señalización MAPK y Akt, ya que la vía EGFR activa la señalización mitogénica a través de estas rutas, regulando la proliferación de células tanto normales como neoplásicas. Posteriormente nos encontramos, con las metaloproteinasas de la matriz extracelular (ECM), las cuales se clasifican en colagenasas (MMP1, MMP8, MMP13, y MMP18), gelatinasas (MMP2, y MMP9), estromalinas (MMP3, MMP10, y MMP11), matrilisinas (MMP7, y MMP26), metaloproteasas relacionadas con la membrana (MMP14, MMP15, MMP16, MMP17, MMP24, y MMP25), y por último, metaloproteasas que no están clasificadas en los grupos anteriores (MMP9, MMP12, MMP20, MMP22, MMP23, y MMP28)(59). Las MMPs pueden promover la invasión y proliferación de células neoplásicas, estas están aumentadas en casi todos los tipos de cáncer humano y esto se correlaciona con el estadio tumoral avanzado, la invasión aumentada, la metástasis, y la supervivencia acortada. Las MMPs están activadas por las vías de señalización Wnt, resultando en una activación de señales de desarrollo y proliferación. La vía de señalización EGF está relacionado con algunas de estas metaloproteasas, como la MMP2, MMP3, MMP7, MMP9, MMP13 entre otras, provocando una sobreexpresión de estas metaloproteasas en el microambiente tumoral, y aumento la capacidad invasora de las células malignas.

Existe otra gran familia de metaloproteasas, conocidas como ADAMs, las cuales se han relacionado con la migración de células tumorales, liberación de citoquinas, factores de crecimiento unidos a la membrana celular como el TGF α (factor de crecimiento transformante alfa) y EGF (factor de crecimiento epidérmico). Las ADAMs, al igual que GLUT-1, HIF-1 α , NOTCH1, y HB-EGF, pertenecen a la familia invadopodia. Esta familia se encuentra en las células cancerosas invasivas, y son importantes por su capacidad de invadir a través de la matriz extracelular, especialmente, en la extravasación de células cancerosas. Y, a parte de estar relacionada con la vía EGF también se encuentra asociada con la vía Akt. La formación de Invadopodia es un proceso complejo que involucra múltiples vías de señalización y puede describirse en tres pasos: iniciación, estabilización y maduración. La iniciación de invadopodia implica la formación de brotes en la membrana plasmática y se inicia por factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento transformante beta (TGF β) o el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Esta actúa a través de la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) para activar las quinasas de la familia Src. Estas quinasas tienen un papel clave en la formación de invadopodios y cuando se activan, fosforilan proteínas múltiples implicadas en la formación de invadopodios, incluyendo Tks5, sinaptjanina-2 y la abl-familia quinasa Arg4. La fosforilación de estas proteínas conduce al reclutamiento de la proteína del síndrome de Neural Wiskott-Aldrich (N-Wasp) a invadopodia, que requiere Arp2 / 3, para activar la polimerización de actina y por lo tanto la elongación de invadopodia. Un paso clave durante la formación de invadopodia es la estabilización de invadopodia, que implica la interacción del dominio PX de Tks5 (una proteína de andamio) con fosfolípido, PI (3,4) P₂ para anclar el núcleo de invadopodia a la membrana plasmática. La maduración de invadopodia requiere una polimerización de actina sostenida y hay varios reguladores de la polimerización de actina implicados en este paso, incluyendo cofilin, fascin, Arg kinase y mDia2. Los invadopodios se consideran maduros cuando se reclutan metaloproteasas de matriz (MMP), específicamente MMP2, 9 y 14, para que el invadopodio se libere en la matriz extracelular.

El Sydecan-1 (CD138), al igual que los factores implicados en la transición epitelial-mesenquimal (Snail, Slug, SIP1, y Twist), son también proteínas relacionadas con la matriz extracelular (ECM). Por tanto, también están asociadas con las vías de señalización EGF, Akt, y con el factor de crecimiento alfa y beta. Además, el sydecan-1 se une extracelularmente al factor de crecimiento y a las moléculas de la matriz, iniciando numerosas cascadas de señalización, incluida la activación de las vías Ras-MAPK, relacionadas con la mutación BRAF.

A continuación, pasaremos a destacar de todos los biomarcadores estudiados en la presente revisión, los más relevantes y los que parecen estar implicados, de manera más principal, en el ameloblastoma. Además, discutiremos las posibilidades terapéuticas que existen y si son viables a largo plazo.

✓ Proteínas relacionadas con la matriz extracelular

- Las MMPs (1, 2, y 9) y TIMP-2 están elevadas en el ameloblastoma, y es probable que las MMPs desempeñen un papel en la osteoclastogénesis, la regulación de la expresión y la actividad de MMPs en si misma podría ser una estrategia terapéutica exitosa. Existen productos terapéuticos aprobados por la FDA que se enfocan en la actividad de MMPs, como la doxiciclina. Por lo tanto, las terapias que reducen la actividad de MMP a la vez que aumentan la de TIMP probablemente serán eficaces en el tratamiento del ameloblastoma.
- La expresión reducida de Syndecan-1 puede desempeñar un papel en la invasión del ameloblastoma de islas tumorales, aunque se necesitan más estudios para determinar si esta molécula puede ser dirigida terapéuticamente en este tumor.
- La variada expresión de Slug y SIP1 indica que probablemente no desempeñan un papel crucial en la invasión tumoral en el ameloblastoma. Los estudios de Twist no son concluyentes, por lo que se necesitan más estudios para determinar su importancia en la progresión del ameloblastoma. Sin embargo, Snail puede actuar como un inductor de la EMT en el ameloblastoma y la sobreexpresión de esta proteína puede promover la invasión tumoral. Por lo tanto, la expresión de Snail puede correlacionarse con un mal pronóstico para el ameloblastoma.
Aunque no existen terapias que se dirijan específicamente a esta proteína, la expresión de Snail puede ser un marcador pronóstico útil para el ameloblastoma, y se necesitan más estudios para examinar Snail en el contexto del comportamiento del ameloblastoma.
- CD10 podría ser un marcador útil para el comportamiento tumoral del ameloblastoma, y la inhibición de la actividad de CD10 puede ser una terapia terapéutica viable. Actualmente, CD10 no está dirigido terapéuticamente, aunque hay un inhibidor en desarrollo (tiorfano). Existen datos limitados sobre las propiedades antitumorales de este fármaco, ya que solo se han evaluado en estudios in vitro y en modelos animales.

- ✓ Factores relacionados con la remodelación ósea:
 - El balance entre la vía RANK-RANKL y los niveles de OPG tiene una implicación importante para el crecimiento y progresión del ameloblastoma. Éstos pueden regular la activación de los osteoclastos, permitiéndole al tumor inducir la resorción ósea y dentaria, y así, la expresión relativa de OPG, RANK, y RANKL podría predecir el comportamiento de las neoplasias odontogénicas; y probablemente afectan las características de destrucción ósea patogénica del ameloblastoma. De este modo, el denosumab podría aplicarse directamente en el sitio tumoral en el caso del ameloblastoma, minimizando los efectos sistémicos adversos.
- ✓ Intermediarios de la señalización celular:
 - BRAFV600E podría usarse como marcador en la vía de señalización Ras / MAPK para identificar la progresión del tumor en neoplasias odontogénicas. Es probable que esta mutación desempeñe un papel en la progresión tumoral. En consecuencia, BRAFV600E podría mediar la agresión tumoral en algunos tumores y podrían ser dirigidos terapéuticamente con inhibidores específicos de BRAFV600E como vemurafenib. Actualmente, sólo existen datos preliminares sobre el uso de vemurafenib para otros cánceres, tales como leucemia de células pilosas, pulmón y tiroides. Sin embargo, dada la prevalencia de la mutación BRAFV600E en ameloblastoma, vemurafenib podría ser de valor terapéutico en el tratamiento de tumores invasivos.
 - Los datos sugieren que la vía de Akt puede desempeñar un papel en la reducción de la apoptosis y un aumento de la proliferación celular en tumores odontogénicos. Dado que pAkt y PI3K se expresan en ciertas variantes de ameloblastoma, los fármacos que se dirigen a estos intermediarios de señalización, como la perifosina, pueden usarse terapéuticamente para inhibir la supervivencia del tumor. Estos fármacos funcionan en combinación para inhibir la inducción mediada por el receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR) de las vías Akt y ERK. Aunque los datos son limitados, los estudios sugieren que el uso de perifosina junto con otros agentes quimioterapéuticos puede inhibir la progresión tumoral.
 - Aunque los resultados no son concluyentes, el patrón de expresión de HER2, HER3 y HER4 en las células "primitivas" podría tener un papel en la formación de tumores y la orientación terapéutica de estas proteínas podría ser una estrategia exitosa en el tratamiento del ameloblastoma. El trastuzumab (Herceptin) está aprobado por la FDA para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama. Aunque los datos aún son preliminares con respecto al papel de la señalización del factor de crecimiento en el ameloblastoma, se justifica una mayor investigación de este fármaco en pacientes con tumores agresivos, en particular los de la variante plexiforme.

Respecto a los genes de la supresión tumoral (p53, p63, p16), citoqueratinas (CK5 a CK20), y Ki-67. No existe evidencia sólida para afirmar que estos biomarcadores estén relacionados con la patogénesis del ameloblastoma. Sin embargo, sí están relacionados con la transformación maligna de éste, siendo de gran utilidad para diferenciar el ameloblastoma de su variante maligna, el carcinoma ameloblástico.

En cuanto al Tumor de Wilms gen 1 y a los genes relacionados con la apoptosis. El WT1 está relacionado con la patogénesis del ameloblastoma mediante la variación de sus niveles de expresión en los diferentes subtipos histológicos, sin embargo, se necesitan más estudios para esclarecer dichos hallazgos. Respecto a los genes relacionados con la apoptosis, el BCL2L11, XRCC1, y el MiR-489 parecen formar parte en la etiopatogénesis del ameloblastoma, mejorando su diagnóstico y desarrollando tratamientos más efectivos. Aunque es necesaria la realización de futuras investigaciones para confirmar estos hallazgos.

7. Conclusiones

De la presente revisión sistemática podemos llegar a una serie de conclusiones, basándonos en la información redactada y argumentada:

- ✓ Respecto a la epidemiología, aspectos clínicos y radiológicos, localización, y tasa de recidiva del ameloblastoma. No ha cambiado nada en los últimos años, teniendo las mismas características que presentaba con anterioridad (en la tabla 1 se muestran las características principales).
Sin embargo, se ha producido un cambio en la terminología del ameloblastoma sólido/multiquístico, pasándose a llamar ameloblastoma (por su confusión con el ameloblastoma unikuístico multilocular). Además, el ameloblastoma desmoplásico ha pasado a ser un subtipo de ameloblastoma convencional, debido a su gran parecido con este último.
- ✓ También se ha hecho un gran avance respecto a la patogénesis del ameloblastoma. Identificándose ciertas mutaciones (BRAF, RAS, FGFR2, y SMO) presentes en la vía de señalización MAPK y “*Hedgehog*”. Aunque se necesitan más estudios para esclarecer y certificar estos hallazgos.
- ✓ De todas las vías de señalización presentes en la etiopatogénesis del ameloblastoma, la vía de señalización MAPK parece ser la que juega un papel más importante en este proceso. Aunque, esté relacionada, a su vez, con otras vías de señalización, como la EGFR, MEK, Akt.
- ✓ La mutación BRAFV600E parece ser la más relacionada con la patogénesis del ameloblastoma. En algunos estudios se ha demostrado que dicha mutación puede ser exclusiva de este tipo de neoplasias, pudiéndose usar como un biomarcador diagnóstico, y como tratamiento terapéutico dirigido.
La otra mutación más frecuente en este tipo de tumores es la SMO, la cual parece actuar como una mutación somática secundaria a la mutación BRAFV600E.
- ✓ También se han estudiado infinidad de biomarcadores relacionados con el ameloblastoma (MMPs, TIMPs, Sydecin-1, Slug, SIP1, Snail, CD10, RANKL, RANK, OPG, HER2, HER3, HER4, p53, p16, CKs, Ki-67, WT1), demostrándose que son útiles como biomarcador del ameloblastoma. Sin embargo, esta mutación BRAF parece ser el primer paso para entender la etiología del ameloblastoma, y poder investigar un nuevo protocolo de tratamiento menos invasivo para este tipo de tumores odontogénicos.
- ✓ Se está empezando a utilizar tratamientos mediante terapia dirigida contra los diferentes marcadores presentes en el ameloblastoma, como por ejemplo el vemurafenib para la mutación BRAF, o el denosumab para los factores de remodelación ósea. Aunque se han obtenido resultados favorables con estos tratamientos, se necesitan más estudios para poder confirmar dichos hallazgos y poder usarlos como tratamiento alternativo al tratamiento quirúrgico radical, evitándose dichos tratamientos tan agresivos.

8. Bibliografía

1. Wang Y-P, Liu B-Y. Expression of osteopontin and its receptors in ameloblastomas. *Oral Oncol.* 2009 Jun;45(6):538–42.
2. Bologna-Molina R, Mosqueda-Taylor A, Lopez-Corella E, Almeida OP, Carrasco-Daza D, Garcia-Vazquez F, et al. Syndecan-1 (CD138) and Ki-67 expression in different subtypes of ameloblastomas. *Oral Oncol.* 2008 Aug;44(8):805–11.
3. Reichart PA, Philipsen HP, Sonner S. Ameloblastoma: biological profile of 3677 cases. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1995 Mar;31B(2):86–99.
4. Barnes L, Everson JW, Reichart P SD (eds). World Health Organization classification of tumours. *Pathol Genet Tumours Haematop Lymphoid Tissues IARC Press Eble JN, Sauter G Epstein JE, Sesterhenn IA. IARC Press IARC Press IARC Press; 2005;92(92):832–2415.*
5. Migaldi M, Sartori G, Rossi G, Cittadini A, Sgambato A. Tumor cell proliferation and microsatellite alterations in human ameloblastoma. *Oral Oncol.* 2008 Jan;44(1):50–60.
6. Reichart P (Peter), Philipsen HP (Hans P. Odontogenic tumors and allied lesions. Quintessence Pub; 2004. 387 p.
7. El-Naggar AK, Chan JKC, Rubin Grandis J, Takata T, Slootweg PJ, International Agency for Research on Cancer. WHO classification of head and neck tumours. 347 p.
8. Ueno S, Nakamura S, Mushimoto K, Shirasu R. A clinicopathologic study of ameloblastoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 1986 May;44(5):361–5.
9. Wright JM, Vered M. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumors. *Head Neck Pathol.* 2017 Mar 28;11(1):68–77.
10. Sandra F, Mitsuyasu T, Nakamura N, Shiratsuchi Y, Ohishi M. Immunohistochemical evaluation of PCNA and Ki-67 in ameloblastoma. *Oral Oncol.* 2001 Feb;37(2):193–8.
11. Robinson L, Martinez MG. Unicystic ameloblastoma: a prognostically distinct entity. *Cancer.* 1977 Nov;40(5):2278–85.
12. Eversole LR, Leider AS, Strub D. Radiographic characteristics of cystogenic ameloblastoma. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* Mosby; 1984 May 1;57(5):572–7.
13. Kurppa KJ, Catón J, Morgan PR, Ristimäki A, Ruhin B, Kellokoski J, et al. High frequency of BRAF V600E mutations in ameloblastoma. *J Pathol.* 2014;232(5):492–8.
14. Kumamoto H, Ooya K. Immunohistochemical detection of phosphorylated Akt, PI3K, and PTEN in ameloblastic tumors. *Oral Dis.* 2007 Sep;13(5):461–7.
15. Zhang L, Zeng D, Huang H, Wang J, Tao Q, Pan C, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 inhibits ameloblastoma growth in a new mouse xenograft disease model. *J Oral Pathol Med.* 2010 Jan;39(1):94–102.
16. Florescu A, Mărgăritescu CL, Simionescu CE, Stepan A. Immunohistochemical expression of MMP-9, TIMP-2, E-cadherin and vimentin in ameloblastomas and their implication in the local aggressive behavior of these tumors. *Rom J Morphol Embryol.* 2012;53(4):975–84.

17. Da Silva AD, Nóbrega TGE, Saudades AW, Otero MI, Danilevicz CK, Magnusson AS, et al. Ameloblastic neoplasia spectrum: A cross-sectional study of MMPS expression and proliferative activity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* Elsevier Inc.; 2016;121(4):396–401e1.
18. Sah P, Menon A, Kamath A, Chandrashekar C, Carnelio S, Radhakrishnan R. Role of immunomarkers in the clinicopathological analysis of unicystic ameloblastoma. *Dis Markers.* 2013;35(5):481–8.
19. Nunia K, Urs AB, Kumar P. Interplay between MMP-9 and TIMP-2 regulates ameloblastoma behavior and tooth morphogenesis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2016;24(5):364–72.
20. Dutra KL, Cordeiro MMR, Vieira DSC, Rivero ERC. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases in ameloblastomas and pericoronal follicles. *J Oral Pathol Med.* 2016;45(8):586–90.
21. Takebe Y, Tsujigiwa H, Katase N, Siar CH, Takabatake K, Fujii M, et al. Parenchyma–stromal interactions induce fibrosis by secreting CCN2 and promote osteoclastogenesis by stimulating RANKL and CD68 through activated TGF- β /BMP4 in ameloblastoma. *J Oral Pathol Med.* 2017;46(1):67–75.
22. Iakovou M, Chrysomali E, Piperi E, Fanourakis G, Sklavounou A, Vlachodimitropoulos D, et al. A comparative study of bone remodeling molecules expression in different types of jaw ameloblastoma. *J Oral Pathol Med.* 2015 Aug 1;44(7):543–51.
23. Guzmán-Medrano R, Arreola-Rosales RL, Shibayama M, Silva-Olivares DA, Bologna-Molina R, Rodríguez MA. Tumor-associated macrophages and angiogenesis: A statistical correlation that could reflect a critical relationship in ameloblastoma. *Pathol Res Pract.* Elsevier GmbH.; 2012;208(11):672–6.
24. Sánchez-Romero C, Bologna-Molina R, Mosqueda-Taylor A, de Almeida OP. Immunohistochemical expression of podoplanin (D2-40), lymphangiogenesis, and neoangiogenesis in tooth germ, ameloblastomas, and ameloblastic carcinomas. *J Oral Pathol Med.* 2017;46(8):618–24.
25. Fregnani ER, Perez DE d. C, Paes de Almeida O, Fonseca FP, Soares FA, Castro-Junior G, et al. BRAF-V600E expression correlates with ameloblastoma aggressiveness. *Histopathology.* 2017;70(3):473–84.
26. Diniz MG, Gomes CC, Guimarães BVA, Castro WH, Lacerda JCT, Cardoso SV, et al. Assessment of BRAFV600E and SMOF412E mutations in epithelial odontogenic tumours. *Tumor Biol.* 2015;36(7):5649–53.
27. Brown NA, Rolland D, McHugh JB, Weigelin HC, Zhao L, Lim MS, et al. Activating FGFR2-RAS-BRAF Mutations in Ameloblastoma. *Clin Cancer Res.* 2014 Nov 1;20(21):5517–26.
28. Sweeney RT, McClary AC, Myers BR, Biscocho J, Neahring L, Kwei KA, et al. Identification of recurrent SMO and BRAF mutations in ameloblastomas. *Nat Genet.* 2014 Jul 25;46(7):722–5.
29. Kanda S, Mitsuyasu T, Nakao Y, Kawano S, Goto Y, Matsubara R, et al. Anti-apoptotic role of the sonic hedgehog signaling pathway in the proliferation of ameloblastoma. *Int J Oncol.* 2013;43(3):695–702.

30. Nakao Y, Mitsuyasu T, Kawano S, Nakamura N, Kanda S, Nakamura S. Fibroblast growth factors 7 and 10 are involved in ameloblastoma proliferation via the mitogen-activated protein kinase pathway. *Int J Oncol*. 2013 Nov;43(5):1377–84.
31. Amaral-Silva GK do, Sánchez-Romero C, Wagner VP, Martins MD, Pontes HAR, Fregnani ER, et al. Prognostic significance of hMSH2, hMSH3, and hMSH6 expression in ameloblastoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017 Sep;124(3):286–95.
32. Pereira NB, Pereira KMA, Coura BP, Diniz MG, de Castro WH, Gomes CC, et al. BRAFV600E mutation in the diagnosis of unicystic ameloblastoma. *J Oral Pathol Med*. 2016 Nov;45(10):780–5.
33. Cecim RL, Carmo HAF, Kataoka MSS, Freitas VM, de Melo Alves Júnior S, Pedreira EN, et al. Expression of molecules related to AKT pathway as putative regulators of ameloblastoma local invasiveness. *J Oral Pathol Med*. 2014;43(2):143–7.
34. Oikawa M, Miki Y, Shimizu Y, Kumamoto H. Assessment of protein expression and gene status of human epidermal growth factor receptor (HER) family molecules in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med*. 2013;42(5):424–34.
35. Alin Olimid D, Florescu AM, Cernea D, Georgescu CC, Mărgăritescu C, Simionescu CE, et al. The evaluation of p16 and ki67 immunoexpression in ameloblastomas. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(2):363–7.
36. Loyola AM, Cardoso S V., de Faria PR, Servato JPS, Eisenberg ALA, Dias FL, et al. Ameloblastic carcinoma: a Brazilian collaborative study of 17 cases. *Histopathology*. 2016;69(4):687–701.
37. Martínez-Martínez M, Mosqueda-Taylor A, Carlos-Bregni R, Pires FR, Delgado-Azañero W, Neves-Silva R, et al. Comparative histological and immunohistochemical study of ameloblastomas and ameloblastic carcinomas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(3):e324–32.
38. Safadi RA, Quda BF, Hammad HM. Immunohistochemical expression of K6, K8, K16, K17, K19, maspin, syndecan-1 (CD138), α -SMA, and Ki-67 in ameloblastoma and ameloblastic carcinoma: Diagnostic and prognostic correlations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. Elsevier Inc.; 2016;121(4):402–11.
39. Khalil E, Rehman A, Ahmed F. Immunoexpression Of Twist In Different Morphological Variants of Ameloblastomas. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2015;27(2):296–303.
40. González-González R, Molina-Frechero N, Damian-Matsumura P, Salazar-Rodriguez S, Bologna-Molina R. Immunohistochemical expression of Survivin and its relationship with cell apoptosis and proliferation in ameloblastomas. *Dis Markers*. 2015;2015.
41. Siar CH, Rahman ZABA, Tsujigiwa H, Mohamed Om Alblazi K, Nagatsuka H, Ng KH. Invadopodia proteins, cortactin, N-WASP and WIP differentially promote local invasiveness in ameloblastoma. *J Oral Pathol Med*. 2016;45(8):591–8.
42. Sánchez-Romero C, Bologna-Molina R, Mosqueda-Taylor A, Paes de Almeida O. Immunohistochemical Expression of GLUT-1 and HIF-1 α in Tooth Germ, Ameloblastoma, and Ameloblastic Carcinoma. *Int J Surg Pathol*. 2016;24(5):410–8.
43. da Costa NMM, Fialho ADV, Proietti CC, da Silva Kataoka MS, Jaeger RG, de Alves-Júnior SM, et al. Role of hypoxia-related proteins in invasion of ameloblastoma cells: crosstalk between NOTCH1, hypoxia-inducible factor 1 α , a disintegrin and metalloproteinase 12, and heparin-binding epidermal growth factor. *Histopathology*. 2016;69(1):99–106.

44. Oh KY, Yoon HJ, Lee J II, Ahn SH, Hong SD. Twist and Snail expression in tumor and stromal cells of epithelial odontogenic tumors. *J Oral Pathol Med.* 2017;46(2):127–33.
45. Huat Siar C, Ng KH. Differential expression of transcription factors Snail, Slug, SIP1, and Twist in ameloblastoma. *J Oral Pathol Med.* 2014;43(1):45–52.
46. Ahlem B, Wided A, Amani L, Nadia Z, Amira A, Faten F. Study of Ki67 and CD10 expression as predictive factors of recurrence of ameloblastoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. Elsevier Masson SAS;* 2015;132(5):275–9.
47. Fujita M, Nakano K, Funato A, Sugita Y, Kubo T, Maeda H, et al. Heat shock protein27 expression and cell differentiation in ameloblastomas. *Int J Med Sci.* 2013;10(10):1271–7.
48. Pal SK, Sakamoto K, Aragaki T, Akashi T, Yamaguchi A. The expression profiles of acidic epithelial keratins in ameloblastoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. Elsevier;* 2013;115(4):523–31.
49. Carreón-Burciaga RG, González-González R, Molina-Frechero N, Bologna-Molina R. Immunoexpression of Ki-67, MCM2, and MCM3 in Ameloblastoma and Ameloblastic Carcinoma and Their Correlations with Clinical and Histopathological Patterns. *Dis Markers.* 2015;2015.
50. Bologna-Molina R, Takeda Y, Kuga T, Chosa N, Kitagawa M, Takata T, et al. Expression of Wilms' tumor 1 (WT1) in ameloblastomas. *J Oral Sci.* 2016;58(3):407–13.
51. Khalele BAEO, Al-Shiaty RA. A novel marker of ameloblastoma and systematic review of immunohistochemical findings. *Ann Diagn Pathol. Elsevier Inc.;* 2016;22:18–24.
52. DeVilliers P, Suggs C, Simmons D, Murrah V, Wright JT. Microgenomics of ameloblastoma. *J Dent Res. International Association for Dental Research;* 2011 Apr;90(4):463–9.
53. Yanatatsaneejit P, Boonsuwan T, Mutirangura A, Kitkumthorn N. XRCC1 gene polymorphisms and risk of ameloblastoma. *Arch Oral Biol. Elsevier Ltd;* 2013;58(6):583–9.
54. Silva FPY, Dias A, Coelho CA, Guerra EN, Marques AEM, Decurcio D de A, et al. Expression of CD90 and P75NTR stem cell markers in ameloblastomas: a possible role in their biological behavior. *Braz Oral Res.* 2016;30(1):1–8.
55. Setién-Olarra A, Marichalar-Mendia X, Bediaga NG, Aguirre-Echebarria P, Aguirre-Urizar JM, Mosqueda-Taylor A. MicroRNAs expression profile in solid and unicystic ameloblastomas. *PLoS One.* 2017;12(10):1–12.
56. Yang J, Liu J, Zhong M, Chen Y, Song M, Du Y. Discoidin domain receptors: A promoter of the aggressive behavior of ameloblastomas. *IUBMB Life.* 2014;66(4):292–9.
57. Costa SFS, Pereira NB, Pereira KMA, Campos K, de Castro WH, Diniz MG, et al. DNA methylation pattern of apoptosis-related genes in ameloblastoma. *Oral Dis.* 2017;23(6):779–83.
58. Li X, Kurita H, Xiao T, Iijima K, Kurashina K, Nakayama J. Potential involvement of chondroitin sulfate A in the pathogenesis of ameloblastoma. *Acta Histochem. Elsevier;* 2017;119(5):439–45.
59. Vanda D, Girolamo D, Coronato S, Laguens G, Girolamo V Di. Rol de las metaloproteinasas y sus inhibidores en patología tumoral. 2012;72:495–502.

