

**CONTRAPORTADA**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA  
FACULTAD DE ENFERMERÍA, MEXICALI**



**EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA RARB EN TUMORES ODONTOGÉNICOS  
QUERATOQUÍSTICOS DIAGNOSTICADOS EN LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
MEXICALI U.A.B.C.**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:**

**MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**SUSTENTA**

**JORGE ARMANDO LÓPEZ MENDOZA**

**DIRECTOR DE TESIS**

**MARÍA DE LOURDES MONTAÑO PÉREZ**

**CODIRECTOR DE TESIS**

**YOLANDA BOJÓRQUEZ ANAYA**

**MEXICALI, BAJA CALIFORNIA, 2017**

# SOLICITUD DE APROBACIÓN DE TESIS POR EL COMITÉ DE TESIS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

MEXICALI, B.C., A 31 DE MARZO DE 2017.

ADRIANA CAMARGO BRAVO  
COORDINADOR DEL PROGRAMA DE MAESTRÍA  
EN CIENCIAS DE LA SALUD  
FACULTAD DE ENFERMERÍA, U.A.B.C.  
P R E S E N T E.-

En cumplimiento a las disposiciones establecidas en el Manual de Titulación de la Maestría en Ciencias de la Salud de la U.A.B.C., solicito al Comité de Tesis de la Facultad de Enfermería de la U.A.B.C., la revisión y aprobación, en su caso, del trabajo de tesis “Expresión de la proteína RAR $\beta$  en tumores odontogénicos queratoquísticos diagnosticados en la Facultad de Odontología Mexicali UABC”, para obtener el grado de MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD. Este tema pertenece a la línea de investigación Enfermedades crónicas no transmisibles del Cuerpo Académico Salud Comunitaria.

Atentamente

Atentamente

---

Jorge Armando López Mendoza

---

María de Lourdes Montaña Pérez

Original Coordinador del Programa de Maestría en Ciencias de la Salud.  
Ccp. Comité de Tesis de la Facultad de Enfermería.  
Ccp. Interesado

## ABREVIATURAS

<b>ANPC</b>	Antígeno nuclear de proliferación celular
<b>AR</b>	Ácido retinoico
<b>EGFr</b>	Receptor de factor de crecimiento epitelial
<b>FOM</b>	Facultad de Odontología Mexicali
<b>LBD</b>	ligand binding domain
<b>MMP</b>	Metaloproteinasas de matriz
<b>NCoR</b>	nuclear receptor corepressor
<b>NTD</b>	N-terminal Domain
<b>OPG</b>	Osteoprotegerina
<b>QO</b>	Queratoquiste Odontogénico
<b>RANK</b>	receptor de factor nuclear Kb
<b>RANKL</b>	Ligando RANK
<b>RARE</b>	Elemento de respuesta a ácido retinoico
<b>RARs</b>	Receptores para ácidos retinoicos
<b>RAR<math>\beta</math></b>	Receptor para ácido retinoico $\beta$
<b>RXR</b>	Receptores X a retinoides
<b>SCBCN</b>	Síndrome de carcinomas basocelulares nevroides
<b>SMRT</b>	Silencing Mediator for Retinoid and Thyroid hormone receptor
<b>TO</b>	Tumor odontogénico
<b>TOQ</b>	Tumor odontogénico queratoquístico
<b>TOQC</b>	Tumor odontogénico quístico calcificante
<b>UABC</b>	Universidad Autónoma de Baja California

## INDICE

<b>INDICE</b>	<b>5</b>
<b>INDICE DE TABLAS, GRAFICAS Y FIGURAS</b>	<b>6</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCCION</b>	<b>8</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>10</b>
<b>JUSTIFICACION</b>	<b>13</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>14</b>
<b>HIPOTESIS</b>	<b>15</b>
<b>VARIABLES</b>	<b>16</b>
<b>OPERACIONALIZACION DE VARIABLES</b>	<b>17</b>
<b>MARCO TEORICO</b>	<b>19</b>
<b>METODOLOGIA</b>	<b>33</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>37</b>
<b>DISCUSION DE RESULTADOS</b>	<b>47</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>49</b>
<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>50</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	<b>51</b>

## ÍNDICES DE TABLAS, GRÁFICAS Y FIGURAS

## RESUMEN

**Introducción:** El tumor odontogénico queratoquístico es una neoplasia benigna de origen odontogénico, localmente agresiva e infiltrativa con alta capacidad de recurrencia. Se puede encontrar en un amplio rango de edad, pero cerca del 60% de los casos son diagnosticados entre los 10 a los 40 años, reportando una ligera predilección por el sexo masculino y la mandíbula, esta última afectada en un 60 a 80% de los casos, con una marcada tendencia a involucrar la parte posterior del cuerpo y rama ascendente. La característica clínica más importante es su comportamiento con potencial de destrucción local, tasa de recurrencia y tendencia a la multiplicidad. El ácido retinoico, juega un papel esencial en el mantenimiento del estado de diferenciación de las células epiteliales y tejidos. La familia de los receptores de los ácidos retinoicos (RARs) que incluyen los subtipos RAR  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  son los principales mediadores de los efectos biológicos del ácido retinoico. Se ha visto que la ausencia de señalización de retinoides dependientes de RAR $\beta$  están asociadas con el desarrollo de carcinomas, incluyendo cáncer de mama y resistencia de la actividad anticancer del ácido retinoico. **Objetivo:** Determinar si la proteína RAR $\beta$  se expresa en los tumores odontogénicos queratoquísticos diagnosticados en la Facultad de Odontología Mexicali de la U.A.B.C. **Metodología:** Se trata de un estudio de diseño descriptivo, retrospectivo y de correlación, orientado a la determinación de la presencia de la proteína RAR $\beta$  en muestras de tejido incluido en parafina con diagnóstico de tumor odontogénico queratoquístico por medio de la técnica de inmunohistoquímica. **Resultado:** La expresión de la proteína RAR $\beta$  se observó en el 100% de los casos con una intensidad de moderada a fuerte en la mayoría de ellos (75%). **Conclusiones:** Poco es conocido sobre los procesos moleculares que gobiernan el inicio y el crecimiento del TOQ. La expresión de RAR $\beta$  observada podría estar relacionada con la incrementada recurrencia y conducta agresiva del TOQ.

**Palabras claves:** Proteína RAR $\beta$ . Tumor odontogénico queratoquístico, queratoquiste odontogénico

## INTRODUCCIÓN

Los tumores odontogénicos son un aspecto importante de la patología bucal y maxilofacial(OMS). Constituyen un grupo de neoplasias heterogéneas que van desde neoplasias benignas hasta tumores malignos con potencial metastásico que derivan a partir de las estructuras embrionarias que participan en la odontogénesis. Los tumores odontogénicos son raros, pero pueden poseer un reto diagnóstico y terapéutico significativo(NEVILLE).

El queratoquiste odontogénico (QO) forma parte de este grupo de lesiones y es una de las patologías más controversiales en la región maxilofacial desde que Philipsen la describió por primera vez en 1956(WHABA). Dicha controversia radica en que fue considerado durante muchos años como quiste debido a sus características histopatológicas, de ahí el nombre de queratoquiste(KACZ). Sin embargo, el QO difiere de otros quistes por que muestra un comportamiento clínico más agresivo, un conteo mitótico alto y ritmo de renovación epitelial elevado(LEDESMA). Además presenta un potencial de destrucción local, tendencia a la recurrencia y multiplicidad(NEVILLE). Por todas estas características compatibles con una neoplasia se cree que el QO es un verdadero tumor.

Otro punto que apoya la idea de que se trata de una neoplasia y no un quiste es el patrón de crecimiento del QO, el cual es diferente a otros quistes odontogénicos de los maxilares. Ya que la mayoría de los quistes odontogénicos crecen como resultado de un incremento en la presión osmótica dentro de su luz. Este mecanismo no parece ser el mismo para el QO, puesto que su crecimiento puede estar relacionado a factores desconocidos inherentes en el epitelio quístico o por actividad enzimática en la pared fibrosa(OMS).

En la clasificación de tumores de cabeza y cuello de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2005, reclasificaron al queratoquiste odontogénico como resultado de su comportamiento biológico, en un tumor quístico benigno de origen odontogénico. La OMS lo llamo tumor odontogénico queratoquístico (TOQ) y lo incluyo en el grupo de tumores odontogénicos benignos derivados a partir de epitelio odontogénico con estroma fibroso maduro sin ectomesenquima odontogénico(MOSQUEDA).

Sin embargo, en la clasificación más reciente realizada por la OMS en el año 2017, el grupo de trabajo que realizó esta actualización en tumores de cabeza y cuello

decidió volver a considerar al TOQ como un quiste odontogénico retomando el término de queratoquiste odontogénico para esta lesión.

Toda esta controversia repercute directamente en la elección del tratamiento apropiado del QO. Por esta razón, el espectro de las modalidades de tratamiento contiene métodos conservadores como son una enucleación simple, descompresión o marsupialización indicados en el manejo de quistes de los maxilares, hasta procedimientos más agresivos usando criocirugía, destrucción química y técnicas quirúrgicas radicales con la resección ósea con márgenes de seguridad(KACZ) los cuales se emplean en el tratamiento de tumores.

El elemento clave en el futuro para el tratamiento del TOQ podría estar basado en el conocimiento profundo de la base biológica de este tumor, lo que permitirá de ese modo un abordaje de tratamiento más individualizado. Actualmente los clínicos no poseen de algún factor pronóstico que ayude a determinar e individualizar el plan de tratamiento del TOQ para cada paciente.

Por otra parte la vitamina A es una molécula liposoluble que es requerida para la función adecuada de diversas actividades metabólicas y fisiológicas, como son la visión, hematopoyesis, desarrollo embrionario, diferenciación celular, apoptosis, reproducción normal, crecimiento, función del sistema inmune o expresión génica. <sup>(1,2 TESIS NICO)</sup>

Los retinoides son derivados de la vitamina A, los cuales regulan el crecimiento y diferenciación de diferentes epitelios y presentan acción antitumoral. Esto lo hacen principalmente a través de la unión de sus receptores nucleares denominados Receptores para Ácido Retinoico (RAR). Los miembros de estas familias de receptores por lo tanto son considerados supresores de tumores. <sup>(1 TESIS NICO)</sup>

Wolbach y cols demostraron que la carencia de vitamina A producía modificaciones en el tejido epitelial, tales como aumento de queratinización y metaplasia escamosa en las mucosas <sup>(Wolbach INTERNET)</sup>. Debido a que una de las principales características del TOQ es la abundante producción de queratina, se desea investigar la expresión de la proteína RAR $\beta$  en la búsqueda de un marcador pronóstico para el TOQ.

## **CAPÍTULO I**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica al Queratoquiste Odontogénico (QO) dentro de las neoplasias benignas que tienen un origen a partir de restos de epitelio odontogénico, es una lesión agresiva con alta capacidad de recurrencia, a diferencia de la mayoría de los otros quistes que afectan a los huesos maxilares. Según la OMS, el QO por su comportamiento agresivo, su regularidad de cómo se presenta y su apariencia histológica característica es reclasificado como Tumor Odontogénico Queratoquístico (TOQ), lo que provoca controversias entre los especialistas y afecta directamente el plan de tratamiento de esta patología<sup>(OMS)</sup>.

La característica clínica más importante del QO es su comportamiento con potencial de destrucción local, tasa de recurrencia y tendencia a la multiplicidad<sup>(NEVILLE)</sup>. Se involucran varios mecanismos en la recurrencia del QO incluyendo remoción incompleta de las paredes del quiste o islas epiteliales y/o microquistes, desarrollo de un nuevo quiste y dificultad en el acceso quirúrgico<sup>(WHABA)</sup>. Por lo que el objetivo del tratamiento es eliminar las islas de epitelio y los microquistes en el hueso periférico.

Aunque generalmente es aceptado que los tratamientos más radicales resultan en bajas tasas de recurrencia, la literatura no proporciona adecuada evidencia para determinar cuál modalidad de tratamiento es la más efectiva ya sea en la reducción de la morbilidad o en prevención de la recurrencia<sup>(KACZ)</sup>. Todas las técnicas tienen metas similares: la erradicación del quiste y la reducción de riesgos de recurrencia y morbilidad quirúrgica<sup>(WHABA)</sup>.

Existe una amplia variación en los reportes de frecuencia del queratoquiste odontogénico, varios estudios que incluyen grandes series de casos indican que el queratoquiste odontogénico representa entre el 3% y el 11% de todos los quistes odontogénicos<sup>(OMS-NEVILLE-WHABA-KACZ)</sup>.

La información sobre el QO en la población mexicana es escasa. Solamente se ha publicado 4 estudios sobre quistes odontogénicos<sup>(LEDESMA-MOLINA-OVALLE-MOSQUEDA-GAITAN)</sup>. Ledesma y colaboradores reportaron que en México el QO representa el 18.8% de todos los quistes odontogénicos, siendo más frecuente en hombres (59.6%), entre la segunda y cuarta década de vida y que afecta más comúnmente a la zona de molares lo cual coincide con la literatura mundial. Con más del 50% (55.9%) de la población mexicana desarrollando quistes agresivos concluyeron que los pacientes mexicanos desarrollan quistes odontogénicos más agresivos que en otras poblaciones<sup>(LEDESMA)</sup>.

Por otra parte Mosqueda y colaboradores<sup>(MOSQUEDA)</sup> presentaron la serie de quistes odontogénicos más amplia dada a conocer en México, donde el QO represento el 21.5% de un total de 856 quistes odontogénicos reportados, con una ligera predilección por el sexo masculino con el 58.7% de los casos. En Baja California, no existen reportes publicados sobre quistes y tumores odontogénicos en general o el QO en particular.

El ácido retinoico (AR), juega un papel esencial en el mantenimiento del estado de diferenciación de las células epiteliales y tejidos. La familia de los receptores de los ácidos retinoicos (RARs) que incluyen los subtipos RAR  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  son los principales mediadores de los efectos biológicos del ácido retinoico<sup>(LIU,2011)</sup>. Se ha visto que la ausencia de señalización de retinoides dependientes de RAR $\beta$  están asociadas con el desarrollo de carcinomas, incluyendo cáncer de mama y resistencia de la actividad anticancer del ácido retinoico<sup>(LIU,2011)</sup>.

Las actividades antitumorales de los retinoides y sus receptores han sido investigadas extensamente y se ha sugerido que uno de los receptores (RAR $\beta$ ) posee muchas funciones características de un supresor de tumores<sup>(LUI,2014)</sup>. Se ha pensado que los cambios en la expresión de estos receptores puede causar neoplasia y transformación maligna en células humanas<sup>(XU)</sup>. La mayoría de las alteraciones en los receptores de retinoides nucleares resultan de la reducción o pérdida de su expresión en varios tejidos y células premalignas y malignas<sup>(XU)</sup>.

Poulain y Moison reportaron que la expresión de RAR $\beta$  se pierde o está poco regulada por un promotor de hipermetilación constante en tumores de pulmón, mama y próstata<sup>(POULAIN-MOISON)</sup>. En humanos, la expresión de RAR $\beta$  es prevalente en tejido nervioso<sup>(XIAOLI)</sup>. La expresión de RAR $\beta$  se pierde frecuentemente en la mayoría de los tejidos neoplásicos, incluyendo a cáncer de pulmón de células grandes, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de mama. Su expresión se correlaciona inversamente con el grado del tumor<sup>(XIAOLI)</sup>.

Debido a que la mayoría de los trabajos publicados se enfocan en el papel de RAR $\beta$  en varios tipos de cáncer y que la expresión de esta proteína no se ha estudiado en quistes odontogénicos, consideramos que nuestro estudio será de gran relevancia.

## JUSTIFICACIÓN

Los quistes odontogénicos y entre ellos el QO son lesiones que frecuentemente se comporta en forma agresiva y pueden alcanzar un tamaño considerable. Un estudio de la frecuencia de estos quistes en México indico que el quiste dentigero y el QO son los quistes odontogénicos más frecuentes solo después del quiste periapical, correspondiendo en conjunto a más del 50% de las muestras analizadas de una población mexicana<sup>(5)</sup>, estos datos han sido apoyados por otros estudios<sup>(MOSQUEDA-GAITAN)</sup>. Adicionalmente, la reclasificación del queratoquiste odontogénico como un tumor ha provocado que sea considerado el tumor odontogénico más frecuente como lo reporto un estudio realizado en población Mexicana, desplazando al odontoma al segundo lugar<sup>(GAITAN)</sup>. Se han sugerido que los pacientes Mexicanos desarrollan quistes odontogénicos agresivos (quiste dentigero y QO) más comúnmente que en otras poblaciones<sup>(LEDESMA)</sup>. Así, en nuestro país, es necesario un diagnóstico preciso para llevar a cabo un procedimiento quirúrgico correcto, prevenir la recurrencia y anticiparse a una destrucción de tejido más severa<sup>(LEDESMA)</sup>.

Además, se han estudiado la expresión de diferentes genes y vías de señalización participantes para entender la patogénesis y los aspectos biológicos del QO; esto con la finalidad de mejorar el éxito en su diagnóstico e implementar los procedimientos de tratamiento adecuado. Por ejemplo, varios procedimientos radicales son recomendados para tratar al QO, en contraste a los tratamientos utilizados para otros quistes odontogénicos<sup>(MADRAS)</sup>. La vía de los retinoides, la expresión de los receptores nucleares para retinoides han sido implicadas en varios tipos de tumores<sup>(XU-POULAIN-MOISON-XIAOLI)</sup>, sin haber sido a la fecha estudiadas en el QO.

En conjunto esta información justifica la realización de esta investigación, dada la relevancia de estas lesiones en la población Mexicana, la importancia de su diagnóstico y la carencia de información respecto a la expresión de los receptores de ácido retinoico  $\beta$  en tumores odontogénicos queratoquísticos.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Determinar si la proteína RAR $\beta$  se expresa intensamente en los tumores odontogénicos queratoquísticos diagnosticados en la Facultad de Odontología Mexicali de la U.A.B.C.

### **Objetivos específicos**

Describir las características clínicas y radiográficas de los pacientes con diagnóstico de tumor odontogénico queratoquístico

Describir las características histopatológicas de los pacientes con diagnóstico de tumor odontogénico queratoquístico

Establecer la frecuencia de distribución del tumor odontogénico queratoquístico en los pacientes diagnosticados en la Facultad de Odontología Mexicali de la U.A.B.C.

## **HIPÓTESIS**

### **Hipótesis de investigación**

La proteína Receptor de Ácido Retinoico  $\beta$  (RAR $\beta$ ) se expresa intensamente en los tumores odontogénicos queratoquísticos.

### **Hipótesis nula**

La proteína Receptor del Ácido Retinoico  $\beta$  (RAR $\beta$ ) no se expresa en los tumores odontogénicos queratoquísticos.

## VARIABLES

### **Variables sociodemográficas**

- Edad: Tiempo que alguna persona ha vivido desde su nacimiento
- Sexo: Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer

### **Variables independientes**

- Tumor odontogénico queratoquístico: Es un tumor benigno intraóseo de origen odontogénico, con un revestimiento de epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado y un comportamiento potencialmente agresivo e infiltrativo.
- Inflamación: Respuesta protectora de los tejidos del organismo ante una irritación o lesión.
- Quistes satélites: Pequeños quistes presentes en la pared del TOQ y separados del quiste principal.
- Restos de queratina: Material proteináceo acelular que se encuentra presente en la luz del TOQ.
- Sitio anatómico: Localización del TOQ en el hueso maxilar o mandíbula.
- Subsitio anatómico: Localización del TOQ en los subsitios anatómicos del maxilar o la mandíbula.

### **Variable dependiente**

- Proteína RAR $\beta$ : Es un tipo de receptor nuclear que actúa como factor de transcripción. El cual se expresa fuertemente en algunas neoplasias malignas.

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 1. Operacionalización de variables

Variables Sociodemográficas	Definición Operacional	Indicador	Escala de Medición
Edad	Tiempo que alguna persona u otro ser vivo han vivido desde su nacimiento.	Número de años cumplidos	Cuantitativa discreta
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masculino</li> <li>• Femenino</li> </ul>	Cualitativa nominal dicotómica
Variable Independiente	Definición Operacional	Indicador	Escala de Medición
Tumor Odontogénico Queratoquístico	Es un tumor benigno intraóseo de origen odontogénico, con un revestimiento de epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado y un comportamiento potencialmente agresivo e infiltrativo.		
Inflamación	Respuesta protectora de los tejidos del organismo ante una irritación o lesión.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausente</li> <li>• Presente</li> </ul>	Cualitativa nominal dicotómica
Quistes satélites	Pequeños quistes presentes en la pared del TOQ y separados del quiste principal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausentes</li> <li>• Presentes</li> </ul>	Cualitativa nominal dicotómica
Restos de queratina	Material proteinaceo acelular que se encuentra presente en la luz del TOQ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausente</li> <li>• Presente</li> </ul>	Cualitativa nominal dicotómica
Sitio anatómico	Localización del TOQ en el hueso maxilar o mandíbula	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mandíbula</li> <li>• Maxilar</li> </ul>	Cualitativa nominal dicotómica

Subsitio anatómico	Localización del TOQ en los subsitios anatómicos del maxilar o la mandíbula	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anterior mandibular</li> <li>• Anterior molar mandibular</li> <li>• Molar mandibular</li> <li>• Rama</li> <li>• Rama molar</li> <li>• Anterior maxilar</li> <li>• Anterior molar maxilar</li> <li>• Molar maxilar</li> <li>• Seno maxilar</li> <li>• Múltiples</li> </ul>	Cualitativa nominal politómica
Variable Dependiente	Definición Operacional	Indicador	Escala de Medición
Proteína RAR $\beta$	Es un tipo de receptor nuclear que actúa como factor de transcripción. El cual se expresa fuertemente en algunas neoplasias malignas.	<p><b>INTENSIDAD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tinción: 0 (no tinción)</li> <li>• 1+ (tinción débil)</li> <li>• 2+ (tinción moderada)</li> <li>• 3+ (tinción fuerte)</li> </ul> <p><b>PORCENTAJE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 (0%)</li> <li>• 1 (1-33%)</li> <li>• 2 (34-66%)</li> <li>• 3 (67-100%)</li> </ul> <p><b>MARCADOR DE TINCIÓN FINAL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0-2, negativo o débil (grado 1)</li> <li>• 3-4, moderado (grado 2)</li> <li>• 5-6, fuerte (grado 3)</li> </ul>	Cualitativa ordinal

**CAPÍTULO II**  
**MARCO TEÓRICO**

## **Definición de tumores odontogénicos**

Los tumores odontogénicos constituyen un grupo de enfermedades heterogéneas las cuales van desde proliferaciones de tejido hamartomatoso o no neoplásico a neoplasias benignas y hasta neoplasias malignas con potencial metastásico<sup>(WHO)</sup>. Estos derivan de elementos epiteliales, ectomesenquimatosos y/o mesenquimatosos que participan en la formación de los dientes durante la etapa embrionaria<sup>(OMS)</sup>. Por lo tanto, se encuentran exclusivamente dentro de los huesos maxilares (intraóseos o centrales), o en los tejidos blandos (encía) y mucosa alveolar en áreas edéntulas (extraoseo o periférico)<sup>(OMS)</sup>.

## **Clasificación de los Tumores Odontogénicos**

La OMS actualizó la clasificación de los tumores odontogénicos en el 2005 basandose en las características histológicas y en los tejidos que conforman a las neoplasias. Se clasificaron en dos grandes grupos, las neoplasias malignas conformadas por carcinomas odontogénicos y sarcomas odontogénicos. Mientras que las neoplasias benignas se dividieron en neoplasias benignas derivadas de epitelio odontogénico y neoplasias benignas derivadas de ectomesenquima odontogénico<sup>(OMS)</sup>.

## **Definición del Tumor Odontogénico Queratoquístico**

El tumor odontogénico queratoquístico se define como un tumor intraoseo benigno, uni o multiquístico, de origen odontogénico, con un revestimiento epitelial de epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado característico y con potencial de comportamiento agresivo e infiltrativo<sup>(MADRAS)</sup>. Este Comportamiento sugiere que puede tratarse de una neoplasia benigna más que una simple lesión quística<sup>(SHEAR 2)</sup>. La lesión es una entidad distintiva, que fue descrita por primera vez por Philipsen en 1856; utilizando la designación de “Queratoquiste odontogénico” para describir quistes de los maxilares que exhiben queratinización de la capa epitelial<sup>(KACZ)</sup>.

## **Clasificación como tumor del TOQ por la OMS**

En 2005, la Organización Mundial de la Salud (OMS) redefinió y reclasificó al TOQ como un tumor benigno de origen odontogénico y lo incluyeron en el grupo de tumores odontogénicos benignos (TO) derivados de epitelio odontogénico con estroma fibroso maduro sin ectomesenquima odontogénico<sup>(GAITAN)</sup>. Hay varios factores que forman la base de esta decisión; el TOQ es localmente destructivo y altamente recurrente, la capa basal brota hacia dentro del tejido conectivo con figuras mitóticas elevadas y mutación del gen patched-1<sup>(WHABA)</sup>.

## **Epidemiología**

El TOQ ocurre desde la primera hasta la novena década de la vida<sup>(OMS)</sup>. Presenta un pico de incidencia entre los 10 y 30 años de edad y un ligero predominio por los hombres<sup>(PITAK)</sup>. Afecta más frecuentemente a la mandíbula que al maxilar con cifras que van desde 65 hasta 83% de los casos. Cerca de la mitad se origina en el ángulo de la mandíbula, extendiéndose anterior y superiormente<sup>(OMS)</sup>. Ledesma y colaboradores reportan una predilección especialmente en las regiones del cuerpo posterior y rama (LEDESMA)

No hay disponibles estudios epidemiológicos sobre la prevalencia del TOQ como neoplasia. Antes del 2005 cuando la lesión era asignada como quiste odontogénico, se consideraba el tercer quiste más común de los maxilares y constituía el 10.2% de todos los quistes odontogénicos<sup>(KACZ)</sup>. En un análisis reciente, Gaitán-Cepeda y cols mostraron que la redefinición del queratoquiste como una neoplasia y su posterior reclasificación como un tumor benigno derivado de epitelio odontogénico con estroma fibroso maduro sin ectomesenquima odontogénico impactó la prevalencia de los TO, ya que cambió significativamente la frecuencia de distribución de los TO haciendo al TOQ el tumor odontogénico más frecuente y reportan una prevalencia del TOQ que varía de 11.6% a 19.1%<sup>(GAITAN)</sup>. Lo que convierte al TOQ en el TO más común en México.

## **Etiología**

Se acepta generalmente que el TOQ se origina a partir de epitelio odontogénico. La evidencia disponible apunta hacia dos fuentes de epitelio: la lámina dental o sus remanentes y extensiones de células basales del epitelio bucal suprayacente. En cuanto a su etiología recientes estudios han demostrado el papel del gen PTCH en el TOQ<sup>(OMS)</sup>.

## **Características clínicas**

Estos tumores pueden alcanzar un gran tamaño antes de ser descubiertos y pueden penetrar en el hueso cortical afectando estructuras adyacentes<sup>(OMS)</sup>. Se ha observado que los TOQs antes de ser diagnosticados tienden a extenderse a lo largo del hueso esponjoso sin producir excepcional expansión de las corticales, alcanzando con frecuencia un gran tamaño, particularmente en el ángulo de la mandíbula y rama ascendente<sup>(SHEAR 2)</sup>. Los pacientes pueden tener dolor y aumento de volumen<sup>(OMS)</sup>.

## **Características radiográficas e imagenológicas**

Radiográficamente el TOQ puede aparecer como una lesión radiolúcida, pequeña, redonda u ovoide, con márgenes festoneados, multilobulados y distintos. Los TOQ de

gran tamaño son particularmente comunes en el ángulo de la mandíbula y rama ascendente y pueden ser significativos en niños. Una verdadera presentación multilocular es rara<sup>(MENDES)</sup>. En 25 a 40% de los casos está involucrado un diente no erupcionado<sup>(MENDES)</sup>. La radiolucidez tiende a ser bien definidas con un margen esclerótico distintivo, pero pueden ser difusas en algunas partes.

Las lesiones maxilares tienden a ser más pequeñas que las mandibulares, pero puede ocurrir una afectación extensa<sup>(OMS)</sup>. Sin embargo, las características radiográficas del TOQ no son patognomónicas, por lo que se debe realizar diagnóstico diferencial con el ameloblastoma, quiste radicular, quiste óseo simple, granuloma central de células gigantes, malformaciones arteriovenosas, y numerosas lesiones fibroosas<sup>(MENDES)</sup>.

La tomografía computarizada puede ser de ayuda para detectar perforación de corticales y evaluar la afectación de los tejidos blandos, lo cual es de particular valor en la valoración de pacientes con TOQ múltiples relacionados con el síndrome de carcinomas basocelulares nevoide<sup>(OMS)</sup>.

### **TOQ y síndrome de múltiples carcinomas basocelulares nevoides**

La presencia de múltiples TOQs son indicativos del síndrome de múltiples carcinomas basocelulares nevoides (SCBCN). En ausencia de otras características del síndrome, TOQ únicos o múltiples pueden ser una forma incompleta de este síndrome<sup>(MENDES)</sup>. La característica clínica más importante del TOQ es su comportamiento potencialmente destructivo, su tasa de recurrencia, y su tendencia a la multiplicidad, particularmente cuando está asociado con el SCBCN<sup>(OMS)</sup>. La edad media de los pacientes con múltiples TOQ, con o sin el síndrome de carcinomas basocelulares nevoides, es más bajo que la de los pacientes con TOQ único no recurrente<sup>(OMS)</sup>.

Así, en pacientes con TOQ recurrentes, asociados con paraqueratinización, los remanentes epiteliales intramurales y quistes satélites, un simple quiste recurrente puede ser considerado como una manifestación única del SCBCN, requiriendo por lo tanto la escisión del epitelio superficial suprayacente en orden para alcanzar un tratamiento exitoso<sup>(MENDES)</sup>.

### **Características histopatológicas**

Histológicamente el TOQ se caracteriza por una pared externa de tejido conectivo que normalmente está libre de inflamación y un epitelio escamoso estratificado interno que es de 8 a 10 capas celulares de grosor con una capa de células basales polarizada, en empalizada y prominente<sup>(MENDES)</sup>. Los núcleos de las células basales columnares tienden a estar orientados en polarización inversa y son intensamente basófilos. Esta es una

característica importante para distinguir al TOQ de otros quistes con queratinización<sup>(OMS)</sup>, además de una superficie corrugada queratinizada<sup>(PITAK)</sup>. Puede estar presente queratina descamada en muchas de las cavidades quísticas<sup>(OMS)</sup>.

Es importante reconocer que los repliegues del revestimiento quístico son característicos del TOQ<sup>(LEDESMA)</sup>. El epitelio muestra engrosamiento de la capa basal dentro del tejido conectivo subyacente con formación de microquistes separados, los cuales han sido llamados quistes satélites. De hecho, Myoung y cols han mostrado que los quistes satélites están asociados significativamente con la alta tasa de recurrencia. Interesantemente las expresiones de Ki-67 y p53 no parecen estar asociadas con la presencia de quistes satélites y engrosamiento epitelial<sup>(MENDES)</sup>.

Pueden encontrarse figuras mitóticas en las capas suprabasales y algunos TOQ pueden mostrar características de displasia epitelial pero la transformación maligna en carcinoma de células escamosas es rara<sup>(OMS)</sup>. En ocasiones se puede observar infiltrado inflamatorio asociado al TOQ y en la presencia de un proceso inflamatorio intenso, el revestimiento epitelial pierde sus características celulares y arquitecturales<sup>(OMS)</sup>. El hecho de que el epitelio de revestimiento del TOQ muestra una invaginación en la capsula sugiere que esto es resultado de proliferación epitelial activa<sup>(SHEAR 2)</sup>.

### **Tratamiento**

El tratamiento del TOQ es otro tema de controversia ya que hay un amplio espectro de modalidades de tratamiento que van desde los métodos conservadores como es una simple enucleación, descompresión o marsupialización, hasta técnicas más agresivas usando criocirugía, destrucción química o técnicas quirúrgicas radicales con resección ósea<sup>(KACZ)</sup>.

La naturaleza agresiva del TOQ justifica una estrategia de tratamiento agresivo. La resección de los maxilares resulta en un índice de recurrencia bajo. Sin embargo, considerando la naturaleza radical del procedimiento, a menos que la resección sea necesaria, es aceptable usar la enucleación en combinación con la solución de Carnoy o marsupialización<sup>(WHABA)</sup>.

Por lo que aunque es generalmente aceptado que el tratamiento más radical resulta en índices de recurrencia más bajos, la literatura no proporciona adecuada evidencia para determinar cuál modalidad de tratamiento es la más efectiva en disminuir la morbilidad o en prevenir la recurrencia<sup>(KACZ)</sup>.

Kaczmarzyk<sup>(KACZ)</sup> clasificó las modalidades de tratamiento en seis categorías: resección, enucleación sola, enucleación con solución de Carnoy, enucleación con

osteotomía periférica, enucleación con osteotomía periférica y solución de Carnoy y marsupialización.

### **Recesión**

Se refiere tanto a la resección segmentaria (remoción quirúrgica de una sección de la mandíbula o maxilar sin mantener la continuidad) o resección marginal (remoción quirúrgica de la lesión dejando un borde óseo no involucrado manteniendo su continuidad). A pesar de la baja tasa de recurrencia asociada con la resección radical del TOQ, los defectos que resultan en algunas ocasiones llevan a algunos clínicos a considerar dicho tratamiento como muy agresivo<sup>(KACZ)</sup>.

Gosau y cols concluyeron que la enucleación más solución de Carnoy resulta en una tasa de recurrencia estadísticamente comparable a la resección, sin cirugía agresiva innecesaria. Así, la cirugía radical para los TOQ debería ser usada solo en pacientes con recurrencias, en tumores que no pueden ser manejados por otros métodos (ejemplo TOQ presentes en el cóndilo) o en lesiones que han sufrido transformación carcinomatosa o ameloblastomatosa<sup>(MENDES)</sup>.

### **Enucleación**

Consiste en el desgranado quirúrgico del tumor fuera del hueso para remover la lesión por completo sin dejar ningún remanente macroscópico. La remoción completa del quiste permite el examen histopatológico de la lesión entera. Muchos autores reportan dificultades en la enucleación y curetaje del TOQ con o sin perforación de cortical debido a la adherencia del delgado revestimiento del queratoquiste al hueso adyacente o a los tejidos blandos, especialmente en grandes TOQ multiloculares<sup>(KACZ)</sup>.

El delgado revestimiento epitelial friable, acceso quirúrgico limitado, la habilidad y experiencia del cirujano, perforación de cortical, y el deseo de preservar estructuras vitales adyacentes puede conducir a la remoción incompleta del TOQ<sup>(MENDES)</sup>, con muchas probabilidades de recidiva.

Recientes estudios examinaron los hallazgos clínico-patológicos e inmunohistoquímicos en los TOQ tras la enucleación simple y reportaron una alta presencia de quistes satélites y engrosamiento epitelial entre las lesiones que experimentan recurrencia. La presencia de quistes satélites y expresión de PCNA ha sido relacionada previamente con la ocurrencia del TOQ.

Todos los esfuerzos deben apuntar a la adecuada eliminación de los posibles restos de la pared del quiste. Si es elegida la enucleación como tratamiento quirúrgico, debe darse especial atención a las áreas dentadas; debe considerarse la remoción del diente si

hay alguna duda de dejar tejido patológico. En general, la eliminación de las islas epiteliales y microquistes localizados en la mucosa insertada suprayacente, se aconseja extirpar esta parte de la mucosa. Por lo que se recomienda utilizar terapia adyuvante<sup>(KACZ)</sup>.

### **Enucleación con solución de Carnoy**

Consiste en el desgranado quirúrgico del tumor fuera del hueso para remover la lesión por completo sin dejar ningún remanente macroscópico, seguido por la aplicación de solución de Carnoy<sup>(KAZ)</sup>.

### **Enucleación con osteotomía periférica**

Se refiere al desgranado quirúrgico del tumor fuera del hueso para remover la lesión por completo sin dejar ningún remanente macroscópico, seguido por la reducción del hueso periférico con una pieza de mano<sup>(KAZ)</sup>.

### **Enucleación con osteotomía periférica y solución de Carnoy**

Se trata del desgranado quirúrgico del tumor fuera del hueso para remover la lesión por completo sin dejar ningún remanente macroscópico seguido por la reducción del hueso periférico con una pieza de mano y aplicación de solución de Carnoy<sup>(KAZ)</sup>.

### **Marsupialización**

Se le llama marsupialización a la remoción quirúrgica del cuerpo anterior de la pared de la lesión suturando el borde incisal del tumor quístico a la mucosa adyacente. De este modo, el quiste se convierte en una bolsa que es subsecuentemente irrigada sobre una base regular<sup>(KACZ)</sup>.

### **Biología molecular del TOQ**

Las recurrencias en el TOQ pueden no ser consecuencia del tipo de manejo quirúrgico, sino más bien, un reflejo de la naturaleza de la propia lesión. Han sido realizados numerosos estudios sobre la expresión de marcadores de proliferación y anti proliferación como son expresión de p53, Ki-67, PCNA, Bcl-2, y Bax para elucidar cualquier relación entre las características histológicas del TOQ y su potencial biológico.

Estos marcadores tienen en común que todos ellos están expresados en forma activa en células proliferativas, particularmente en neoplasias. Los hallazgos de estas expresiones fueron comparados con sus expresiones en quistes dentígeros y radiculares. Mientras que hay cierta variabilidad en los resultados reportados, probablemente debido a

inconsistencias técnicas y al uso de diferentes anticuerpos, surgió una tendencia definitiva.

En general la positividad para PCNA, ki67 y p53 ocurre más frecuente e intensamente en los TOQ comparados con los otros tipos de quistes. En los TOQ la positividad fue expresada principalmente en las capas suprabasales del epitelio mientras en otros tipos de quistes fue en la capa basal donde fue observada la positividad. La pérdida del gen supresor de tumores apoya el punto de que los TOQ son neoplasias benignas y no quistes<sup>(MADRAS)</sup>.

Aunque se sabe poco acerca de la relación entre los marcadores de proliferación y la recurrencia en el TOQ, Kuroyanagi y cols sugieren que la expresión de Ki-67 en el TOQ al momento del diagnóstico puede ayudar en la consideración de procedimientos quirúrgicos adyuvantes para evitar una recurrencia y puede servir como un marcador pronóstico<sup>(MENDES)</sup>.

Fueron hechos numerosos estudios sobre la expresión de queratina en los quistes odontogénicos más comunes para determinar si los patrones de tinción de queratina podrían proporcionar marcadores diagnósticos precisos para las diferentes variedades; para ver si los estudios comparativos con la mucosa bucal y epitelio odontogénico del desarrollo podrían explicar la patogénesis de los quistes; y si los patrones de citoqueratinas podrían proporcionar pistas en elucidar la naturaleza agresiva del TOQ.

Con respecto al comportamiento del TOQ, se ha señalado que había una fuerte reacción del revestimiento del TOQ para queratina 16, una citoqueratina que ha sido asociada con alta actividad proliferativa<sup>(MADRAS)</sup>. Además, las células positivas a Ki-67 en los revestimientos del TOQ fueron considerablemente más frecuentes.

El epitelio de los TOQ, quiste dentígero y quiste radicular reacciona positivamente para receptor de factor de crecimiento epitelial (EGFr) pero una tendencia indica que la tinción es más intensa en los revestimientos del TOQ, seguido por el quiste dentígero y después el quiste radicular lo que lleva a la conclusión de que los TOQ tienen un potencial de crecimiento intrínseco no presente en los quistes odontogénicos<sup>(MADRAS)</sup>.

El TOQ tiene una tinción lineal, discontinua y débil para laminina y colágena IV, sugiriendo interacciones entre el epitelio y el tejido conectivo adyacente. Además, la tinción suprabasal con marcadores de proliferación, como son Ki-67 y antígeno nuclear de proliferación celular (ANPC) y tinción significativa con p53 han sido reportados en comparación con otros quistes odontogénicos. Agaram y cols afirmaron que los quistes satélites se asociaron con una mayor frecuencia de pérdidas de alélos<sup>(MENDES)</sup>.

Además, enfocándose en la importancia de las interacciones epitelio-mesénquima, estudios previos apoyan la evidencia de que el estroma del TOQ no debe considerarse

simplemente un soporte estructural de la pared del quiste, sino más bien retrata las características de un estroma tumoral<sup>(MENDES)</sup>.

Estudios recientes involucrando a los componentes del tejido conectivo en el TOQ revelaron cierto parecido con los componentes estromales de agresividad tumoral tal como el ameloblastoma: alta frecuencia de miofibroblastos estromales, diferencias en las fibras de colágena de la matriz extracelular, alta actividad enzimática con incremento de matriz de metaloproteinasas (MMP) y triptasa de mastocitos así como incremento en la expresión de activador de receptor de factor nuclear  $\kappa$ B (RANK), ligando RANK (RANKL), y osteoprotegerina (OPG)<sup>(MENDES)</sup>.

Se considera que la proliferación celular es uno de los mecanismos biológicos más importantes en la oncogénesis. La actividad proliferativa es de gran importancia pronóstica en varios tipos de tumores. Por lo tanto, la valoración de la presencia de proteínas relacionadas al ciclo celular puede dar información importante acerca del comportamiento biológico del tumor<sup>(WHABA)</sup>. Así, el antígeno Ki-67, el cual puede ser detectado en todas las etapas del ciclo celular excepto G0, representa un marcador asociado con la proliferación, invasión y en última instancia el pronóstico<sup>(WHABA)</sup>.

### **Vitamina A**

La vitamina A es una molécula liposoluble que participa en la función de varias actividades fisiológicas y metabólicas. La visión, hematopoyesis, desarrollo embrionario, diferenciación celular, apoptosis, reproducción normal, crecimiento, funcionamiento del sistema inmune y expresión génica son ejemplos de actividades en las cuales participa la vitamina A<sup>(1,2 TESIS NICO)</sup>. Para llevar a cabo estas y otras funciones, la vitamina A debe ser adquirida de la dieta como provitamina A (carotenoides) o como vitamina A preformada (retinol)<sup>(3,4 TESIS NICO)</sup>.

Se cree que los retinoides actúan como inhibidores de la carcinogénesis por tres mecanismos: inducción de apoptosis, detención de crecimiento de células anormales e inducción de células anormales para diferenciarse de vuelta a células normales<sup>(XIAOLI)</sup>.

### **Ácido retinóico**

El retinol es una forma soluble de la vitamina A que se encuentra en alimentos de origen animal y que se almacena en altas concentraciones en el hígado<sup>(3 TESIS NICO)</sup>. El retinol es convertido en ácido retinoico (AR), la cual es una molécula importante para el crecimiento y diferenciación celular<sup>(1 TESIS NICO)</sup>. El AR es el metabolito activo más potente de la vitamina A<sup>(2 TESIS NICO)</sup> y es la que se une a los receptores nucleares y participa en la

activación de la transcripción<sup>(1 TESIS NICO)</sup>. La conversión del retinol en ácido retinoico se da a través de varias reacciones enzimáticas<sup>(7 TESIS NICO)</sup>.

## **Receptores nucleares para vitamina A**

Existen dos tipos de factores de transcripción, que conforman diferentes familias, los receptores para ácido retinoico (RAR) y los receptores X a retinoides (RXR) que regulan la mayoría de las acciones del RA y metabolitos específicos<sup>(GUDAS-CHAMBON)</sup>. Los receptores nucleares a vitamina A fueron descubiertos en 1987 de manera simultánea por el grupo del Dr. Pierre Chambon (Strasbourg University, France) y el grupo del Dr. Ronald M. Evans (Salk Institute, USA). Son miembros de la superfamilia de receptores nucleares, los cuales ejercen sus efectos como factores de transcripción actuando en trans, y unen a elementos reguladores de DNA que actúan en cis presentes en la región promotora de genes blanco<sup>(ALVAREZ)</sup>.

Cada familia consiste de 3 isotipos ( $\alpha, \beta, \gamma$ ) que son codificados por genes separados<sup>(CHAMBON)</sup>. Para cada isotipo existen al menos 2 isoformas que son resultado del uso de promotores distintos o splicing alternativo y difieren solo en sus regiones N-terminal<sup>(CHAMBON)</sup>. RAR y RXR unen a diversos metabolitos de la vitamina A (All-trans y 9-cis ácido retinoico) con un orden de afinidad similar, sin embargo RXR requiere de 10 a 40 veces más ligando para una activación comparable y une únicamente al esteroisómero del ácido retinoico 9-cis<sup>(McGRANE)</sup>.

Los receptores nucleares presentan una organización con dominios bien definidos. La descripción cristalográfica de estos dominios ha proporcionado mucha información de cómo estos receptores regulan la transcripción a través de una vía genómica. Sin embargo, ahora se sabe que pueden participar en actividades no genómicas siendo regulados por fosforilaciones y por el sistema proteosoma<sup>(DILWORTH)</sup>. Los RARs presentan una estructura compuesta de 6 regiones, designadas de la A a la F, iniciando de la N-terminal a la C-terminal<sup>(ROCHETTE-WARNMARK-PETKOVICH)</sup>.

La región del NTD (N-terminal Domain) o región A/B, comprende el sitio con función de activación de la transcripción independiente de ligando (también llamada región AF-1)<sup>(CHAMBON)</sup>. La región AF-1 permite el reclutamiento de complejos co-reguladores, los cuales a su vez pueden ser co-activadores o co-represores (proteínas que pueden formar grandes complejos multiproteicos con diversas funciones como remodelamiento de la cromatina, modificaciones en histonas o modulando el complejo de pre-inicio vía interacción con la RNA polimerasa II o con los factores generales de la transcripción)<sup>(WARNMARK)</sup>. Además, se ha observado que esta región es blanco de fosforilaciones que posiblemente puedan modificar su actividad<sup>(ROCHETTE)</sup>. Es importante

hacer notar que la región A es la más variable y difiere entre los diferentes isotipos e isoformas. En cambio la región B es más conservada<sup>(CHAMBON,ROCHETTE)</sup>.

La región C, altamente conservada entre los diferentes isotipos, contiene el dominio de unión al DNA (DBD, DNA binding domain). Este dominio está compuesto por dos dedos de zinc y dos hélices alfa. Además, esta región confiere la especificidad por la secuencia del elemento de respuesta a ácido retinoico (RARE, retinoic acid response element) y contribuye a formar una interface de dimerización entre los DBD's de dos receptores nucleares que entra en contacto con la región de DNA del elemento de respuesta (RARE) y regiones adyacentes<sup>(CHAMBON,ROCHETTE,PETKOVICH)</sup>.

La región D se encuentra entre el DBD y el LBD (ligand binding domain). Esta región funciona como una bisagra, de esta manera el DBD y LBD pueden adoptar diferentes conformaciones sin crear problemas de impedimento estérico, además en esta región también se encuentran señales de localización nuclear<sup>(CHAMBON)</sup>.

La región E, es la segunda más conservada y de las más importantes debido a que contiene el dominio de unión a ligando (LBD), el dominio de dimerización principal y la función de trans-activación dependiente de ligando (AF-2), la cual une a complejos co-reguladores y regula en gran medida la expresión de genes que presenta RARE<sup>(PETKOVICH)</sup>.

Finalmente, la región F se encuentra hacia el extremo C-terminal en RAR's, y se encuentra ausente en RXR's. Esta región es variable entre los subtipos de RAR's y se ha determinado que tiene varias regiones que pueden llegar a ser fosforiladas y por tanto podrían afectar la función del receptor. Se ha sugerido que en ausencia de ligando esta región podría contribuir a la unión más fuerte con corepresores, sin embargo la función y su estructura no es totalmente comprendida<sup>(ROCHETTE)</sup>.

Los RAR's y RXR's unen a secuencias específicas en el DNA como heterodímeros en una orientación asimétrica. Estas secuencias específicas son denominadas RARE's y se conforman típicamente por dos repetidos directos de un motivo hexamérico con la secuencia PuG(G/T)TCA y una secuencia espaciadora<sup>(ROCHETTE)</sup>. El RARE clásico es un repetido directo espaciado por 5 pares de bases (pb) y se denomina (Direct Repeat) DR5. Sin embargo, existen otros RARE en donde los repetidos se encuentran separados por 1pb (DR1) o 2 pb (DR2), los cuales también son reconocidos por heterodímeros RAR-RXR. El homodímero RXR-RXR reconoce a DR1. Los elementos DR2 y DR5 unen preferencialmente heterodímeros RXR-RAR, con el monómero RXR uniendo el motivo 5'del RARE. Mientras que DR1 une preferencialmente heterodímeros RXR-RAR con la polaridad revertida (RXR unido a 3')<sup>(CHAMBON,McGRANE,BASTIEN)</sup>.

Es importante mencionar que los genes que responden a RA y que presentan elementos de respuesta a RA en sus regiones reguladoras, han sido denominados: genes

directos; sin embargo, existen otros genes que pueden ser regulados por RA aun en ausencia de RARE's, y han sido denominados genes indirectos; la existencia de la respuesta de estos genes podría ser el reflejo de las acciones de factores de transcripción intermedios, la asociación no clásica entre receptores nucleares o con otras proteínas, o aun mecanismos más distantes<sup>(BALMER)</sup>. Además de los efectos genómicos clásicos existe evidencia que RARs también inducen respuestas no genómicas, como por ejemplo la activación transitoria de diferentes cascadas de cinasas<sup>(SAMARUT)</sup>.

Finalmente, la vitamina A y sus metabolitos regulan a través de sus receptores nucleares la expresión de una gran cantidad de genes en una manera espacio-temporal específico durante el desarrollo embrionario y en la etapa adulta. Así, el efecto de los retinoides dependerá de los tejidos y células donde los receptores se expresen y cuando se expresen durante las etapas del desarrollo<sup>(CHAMBON-ALVAREZ,SAMARUT)</sup>.

El efecto de los retinoides sobre diversos procesos es debido a que regula una gran cantidad de genes que contienen RARE. El mecanismo molecular se ha descrito en tres pasos<sup>(CHAMBON,McGRANE,BASTIEN)</sup>.

1. Los Receptores a retinoides se unen a elementos de respuesta localizados en secuencias regulatorias de genes blancos: De acuerdo al modelo de Dilworth<sup>(DILWORTH)</sup>, en el contexto donde los nucleosomas no impiden la unión de heterodímeros RAR/RXR a sus secuencias de reconocimiento, los receptores a retinoides en ausencia de ligando, reprimen la transcripción, debido al reclutamiento de corepresores NCoR (nuclear receptor corepressor) y SMRT (Silencing Mediator for Retinoid and Thyroid hormone receptor). Estos co-represores se unen al dominio de unión a ligando de RAR y RXR, y crean un cambio de conformación en el dominio AF-2, además reclutan complejos con actividad histona desacetilasa (HDAC), generándose una cromatina hipoacetilada, mas condensada que no permite la unión de factores de transcripción ni de la maquinaria de transcripción<sup>(McGRANE,BASTIEN)</sup>.

2. Unión del ligando, reclutamiento de co-activadores y relajamiento de la cromatina: La unión del ligando induce cambios conformacionales en el LBD, permite mayor unión entre los heterodímeros y el DNA, permite la liberación del co-represor, y se forma un bolsillo en el dominio AF-2, donde se pueden unir coactivadores. Los co-activadores pertenecen a la familia SRC/p160, que comprende tres miembros distintos, SRC1, 2 y 3. Al parecer, una sola molécula p160 puede interactuar con el dominio AF-2 de cada componente del heterodímero, sin embargo una molécula co-activadora puede ser reclutada cooperativamente por cada miembro del heterodímero. Estos co-activadores pueden interaccionar a su vez con otros co-activadores CARM-1 y CBP /p300. Este último, junto con los miembros de la familia p160 tiene actividad histona acetiltransferasa,

permitiendo relajar la cromatina. CARM-1 contribuye a la apertura de la cromatina por su actividad histona metiltransferasa. Otros complejos pueden ser reclutados como PCAF que también tiene actividad HAT o SWI/SNF y que utiliza energía del ATP para mover nucleosomas en cis o en trans, creando regiones espaciadas o libres de nucleosomas<sup>(McGRANE,BASTIEN)</sup>.

3. Reclutamiento de la maquinaria transcripcional: Los coactivadores p160 se liberan o son degradados vía proteosoma, y los receptores reclutan al mediador SMCC unido a través de AF-2. Este último, a su vez interactúa con la RNA Pol II, y también es reclutada la multi-subunidad grande TFIID que une al promotor a través de TBP<sup>(McGRANE,BASTIEN)</sup>.

### **Estudios relacionados**

Li en el año de 2014 realizó un estudio llamado Increased expression of autophagy-related proteins in keratocystic odontogenic tumours: its posible association with growth potential en el cual detectaron la expresión de algunas proteínas relacionadas con la autofagia en muestras de QO y quistes radiculares y los compararon por medio de PCR e inmunohistoquímica. Sus resultados mostraron que tanto la expresión de mRNA y la inmunoreactividad de las proteínas relacionadas a autofagia probadas estuvieron incrementadas considerablemente en las muestras de QO comparadas con las muestras de quistes radiculares. Por lo que concluyeron que la activación de autofagia implicada en el QO, muestra una posible asociación con el potencial de crecimiento de este quiste<sup>(L1)</sup>.

En otro estudio relacionado Wahba y colaboradores en el año de 2013 publicaron un documento titulado Expression of perlecan, syndecan-1 and Ki-67 in keratocystic odontogenic tumor. En este trabajo veinte casos de QO fueron teñidos con perlecan, syndecan-1 (CD138) y Ki 67 para estudiar el comportamiento biológico del tumor. Como resultado de este estudio, todos los casos de QO expresaron perlecan, syndecan-1 y Ki-67. Con esto Wahba y colaboradores concluyeron que la sobre expresión de ki-67 con disminución de perlecan y/o syndecan-1 pueden ser marcadores de la agresividad del QO<sup>(WHABA)</sup>.

Silva publicó un estudio llamado immunolocalisation of laminin-1 in keratocystic odontogenic tumors donde el objetivo era investigar la inmunolocalización de laminina-1 en 20 casos de QO con la finalidad de contribuir a la caracterización de esta proteína. Sus resultados mostraron laminina-1 en todos los 20 casos de QO estudiados con diferente intensidad de marcación. La inmunolocalización de laminina-1 fue predominantemente continua en 18 casos (90%), incluyendo áreas de acantosis, división subepitelial y

engrosamiento epitelial. Por lo que concluyeron que la laminina-1 no participa en el proceso biológico del QO<sup>(SILVA)</sup>.

**CAPÍTULO III**  
**METODOLOGÍA**

### **3.1 Tipo de estudio**

Se trata de un estudio de diseño cualitativo, descriptivo, retrospectivo y de correlación, orientado a la determinación de la presencia de la proteína RAR $\beta$  en muestras de tejido incluido en parafina con diagnóstico histopatológico de tumor odontogénico queratoquístico por medio de la técnica de inmunohistoquímica<sup>(SILVA-SERAFIN-DIAZ-OCADIZ-DA SILVA)</sup>.

### **3.2 Criterios de selección de la población**

**3.2.1 Criterios de inclusión:** Muestras de tejido incluido en parafina con diagnóstico histopatológico de tumor odontogénico queratoquístico diagnosticados en la Facultad de Odontología Mexicali de la U.A.B.C.

**3.2.2 Criterios de exclusión:** Muestras de tejido incluido en parafina que no se encuentren en buenas condiciones o que la muestra de tejido sea insuficiente para realizar las pruebas de inmunohistoquímica.

**3.2.3 Criterios de eliminación:** Muestras de tejido que al ser procesadas con la técnica de inmunohistoquímica no coincidan con el resultado de la muestra control.

### **3.3 Universo de estudio**

Pacientes sometidos a biopsia y estudio histopatológico con diagnóstico de Tumor Odontogénico Queratoquístico en la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Baja California, campus Mexicali.

### **3.4 Unidad de análisis**

Pacientes con diagnóstico histopatológico de Tumor Odontogénico Queratoquístico.

### **3.5 Marco muestral**

Muestras de tejidos incluidos en parafina las cuales serán obtenidas del archivo del Departamento de Patología de las Clínicas de la Facultad de Odontología Mexicali de la Universidad Autónoma de Baja California.

### 3.6 Muestreo

Muestreo por conveniencia no probabilístico (de criterio). Se llevara a cabo este tipo de muestreo debido a que el TOQ es una enfermedad poco común<sup>(OMS)</sup>.

### 3.7 Muestra

Las muestras consisten de 32 bloques de tejido incluido en parafina con diagnóstico histopatológico de Tumores Odontogénicos Queratoquísticos. El número de muestras utilizadas para la realización de este trabajo es consistente con artículos previamente publicados en donde utilizan una cantidad similar de muestras<sup>(DA SILVA-THOSAPORN-HAKIM-ANDISHEH-SAJEEVAN-SWETHA-VARSHA)</sup>.

### 3.8 Procedimiento de recolección de datos

32 tejidos fijados en formol y embebidos en parafina fueron obtenidos de los archivos de las clínicas de patología bucal de la facultad de odontología Mexicali de la UABC. Todos los cortes de tejido fueron revisados por dos patólogos.

Posteriormente la inmunohistoquímica se realizó de acuerdo a los protocolos estándares; cortes de 4  $\mu\text{m}$  de grosor fueron desparafinados en xilol y rehidratados en varios grados de etanol. La recuperación de los antígenos se logró con una olla de presión por ebullición de los cortes en 10 ml de citrato buferizado (pH 6.0) durante 10 min. Los cortes fueron bloqueados con peróxido de hidrogeno/metanol al 3% durante 10 minutos y entonces con el suero no inmune durante 10 minutos. Subsecuentemente, los cortes se incubaron toda la noche a 4°C con anticuerpos monoclonales primarios contra RAR $\beta$  de humano (1:50; Novus Biologicals, Littleton, CO, USA).

Se prepararon controles negativos para omitir el anticuerpo primario. Después de lavar con fosfato salino buferizado, los cortes se incubaron con DAKO REALTM EnVisionTM/HRP, conejo/ratón (Dako, Glostrup, Dinamarca) durante 30 minutos a 37°C y entonces el cromógeno se desarrollo durante 5 minutos con diaminobenzidina líquida 3,3'. Los núcleos fueron contrastados con Hematoxilina<sup>(XIAOLI)</sup>.

Los TOQ se consideraron inmunopositivos para RAR $\beta$  si las células epiteliales muestran inequívoca tinción nuclear. La evaluación fue hecha por dos observadores independientes de forma simultánea. La tinción fue registrada en cuatro grados de acuerdo a las siguientes intensidades de tinción: 0 (no tinción), 1+ (tinción débil), 2+ (tinción moderada) y 3+ (tinción fuerte). El porcentaje de las células positivas fue registrado en cuatro categorías: 0 (0%), 1 (1-33%), 2 (34-66%) y 3 (67-100%). La suma

del registro de intensidad y porcentaje se utilizó como marcador de tinción final, el cual se definió de la siguiente manera: 0-2, negativo o débil (grado 1); 3-4, moderado (grado 2); 5-6, fuerte (grado 3)<sup>(XIAOLI)</sup>.

### **3.7 Instrumentos para la recolección de datos**

La solicitud de estudio histopatológico está conformada por una serie de preguntas sobre los datos generales del paciente, así como características clínicas y radiográficas de la lesión. (Anexo 1)

### **3.8 Diseño estadístico**

Se calculó una prueba de Chi cuadrada de Pearson para evaluar la relación del patrón de expresión de la proteína RAR $\beta$  y los parámetros clínicos e histopatológicos. Con un nivel de significancia de  $P < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos fueron realizados usando el software SPSS 11.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

### **3.9 Consideraciones éticas**

Este estudio se realizó con fundamento al Título quinto de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y contó con la aprobación del comité de ética y de investigación de la Facultad de Enfermería de la Universidad Autónoma de Baja California (UABC) como lo dispone el Artículo 14 fracción VII. Se tomó en consideración lo establecido en el Título II, relacionado a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos.

De acuerdo al Capítulo I del artículo 13 se respetó en todo momento la dignidad, se protegió los derechos así como la integridad física de los individuos que aceptaron participar en este estudio.

Con base al artículo 14 fracciones I, V, VI, VII y VIII, esta investigación fue autorizada por las instituciones implicadas. De acuerdo al artículo 16 se garantiza la privacidad del paciente en todo momento, lo pacientes fueron informados que las publicaciones se realizaron sin nombres.

En lo que respecta al artículo 17 fracción II este estudio fue de riesgo mínimo, debido a que el estudio se realizó en muestras de tejido incluidos en parafina<sup>(LEY DE SALUD)</sup>.

## **CAPÍTULO IV**

### **RESULTADOS**

## RESULTADOS

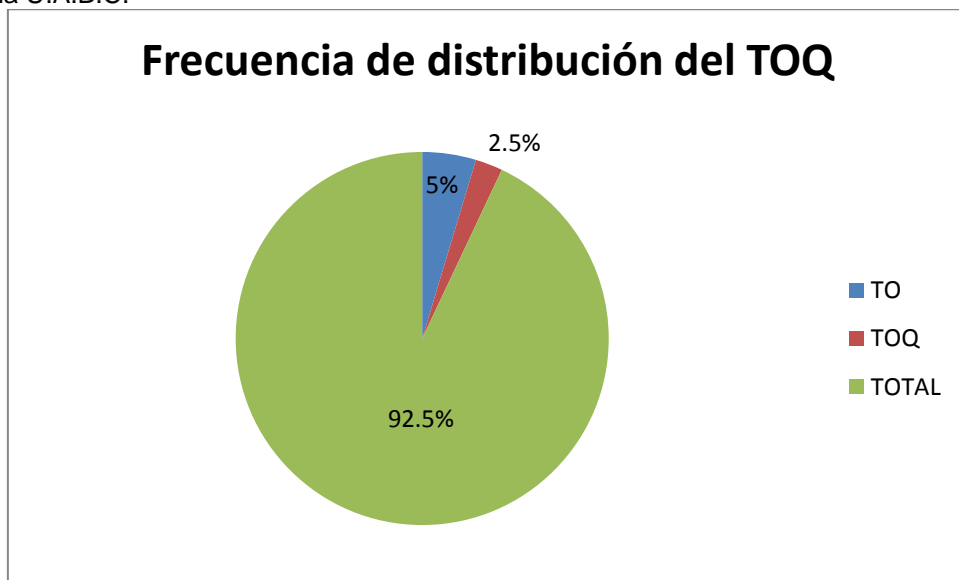
Los resultados se presentan en cuatro secciones la primera describe la frecuencia de distribución del TOQ en los pacientes diagnosticados de la Facultad de Odontología Mexicali de la U.A.B.C. la segunda sección muestra las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes objeto de estudio, la tercera sección trata sobre las características histopatológicas de las muestras y por último, se abordara la expresión de la proteína RAR $\beta$  en los TOQ.

### **Frecuencia de distribución del TOQ en los pacientes de la FOM U.A.B.C.**

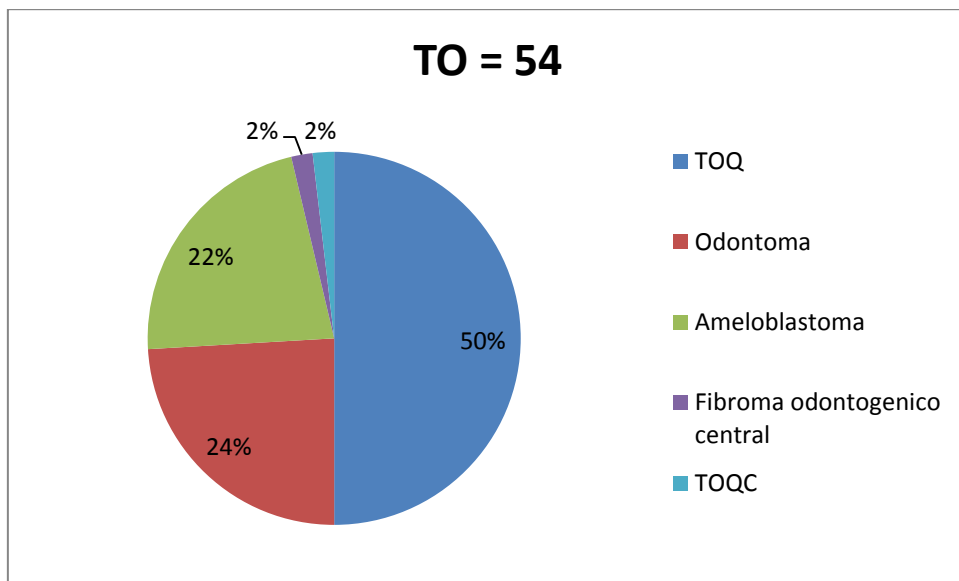
Durante el periodo que comprende del primero de Enero de 2011 al 31 de Diciembre del 2016, 1059 pacientes fueron sometidos a biopsia y estudio histopatológico en la FOM de los cuales 54 pacientes se diagnosticaron con algún tipo de TO lo que corresponde al 5% de todos los pacientes. De estos 54 pacientes, en 27 casos se emitió el diagnostico de TOQ.

Por lo tanto la frecuencia de distribución del TOQ en los pacientes de la FOM sometidos a biopsia y estudio histopatológico es del 51% de todos los TO y del 2.5% del total de la población. (Grafica 1 y 2)

Grafica 1 Frecuencia de distribución del TOQ en los pacientes sometidos a biopsia en la FOM de la U.A.B.C.



Grafica 2 Frecuencia de distribución del TOQ en los TO diagnosticados en la FOM de la U.A.B.C.



### Características sociodemográficas y clínicas

#### Edad

La Media fue de 37.27 años con un límite inferior de 7 años y un límite superior de 64 años con una desviación estándar de 19.09. No se pudo obtener la edad de uno de los pacientes.

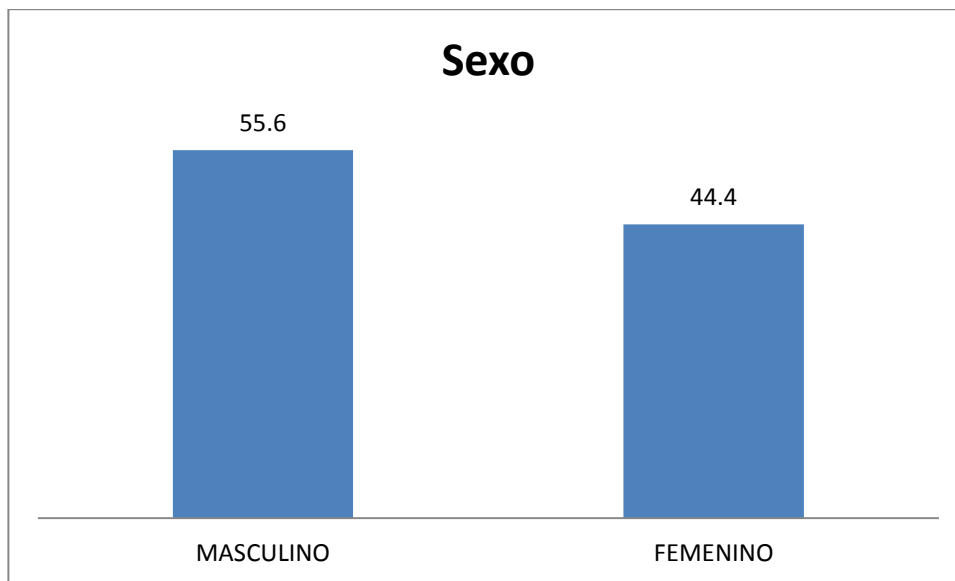
Medidas de tendencia central

N	26
Media	37.27
Mediana	38.00
Desviación estándar	19.093
Mínimo	7
Máximo	64

#### Sexo

Los TOQ diagnosticados fueron mas frecuentes en hombres (15) que en mujeres (12). (Grafica 3)

Grafica 3 Frecuencia de distribución del TOQ por Sexo en pacientes diagnosticados en la FOM U.A.B.C



## Localización

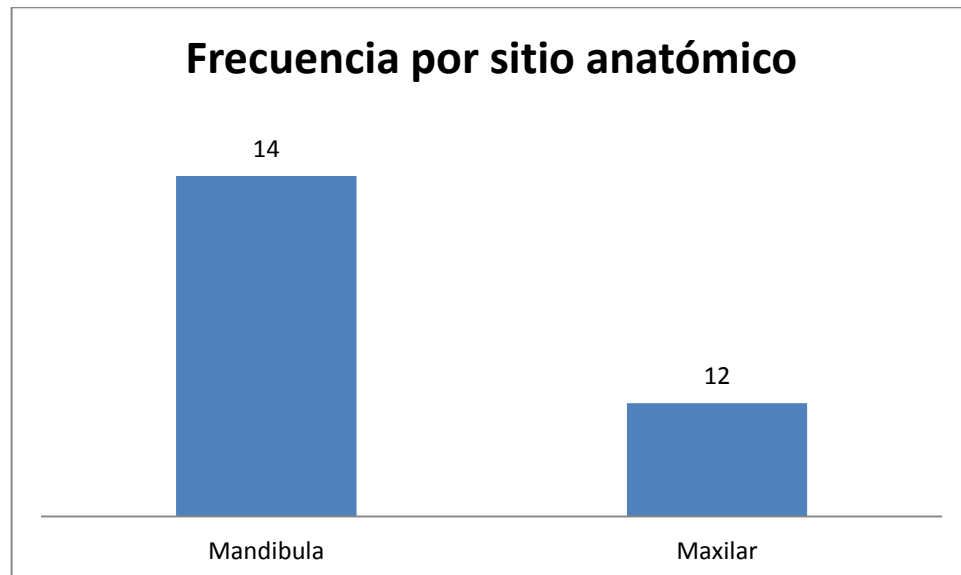
### Sitio y subsitio anatómico

En cuanto al sitio anatómico los TOQ diagnosticados fueron más frecuentes en el hueso mandibular (14) que en el hueso maxilar (12). Respecto al subsitio anatómico el más frecuente fue el área Molar maxilar (23.1%), seguido por rama mandibular (19.2%), rama-molar (15.4%), anterior maxilar (15.4%), Molar-mandibular (7.7%), Seno maxilar (7.7%), múltiples subsitios (7.7%) y anterior-mandibular (3.8%) en los subsitios anterior-molar mandibular y anterior-molar maxilar no se registraron casos.

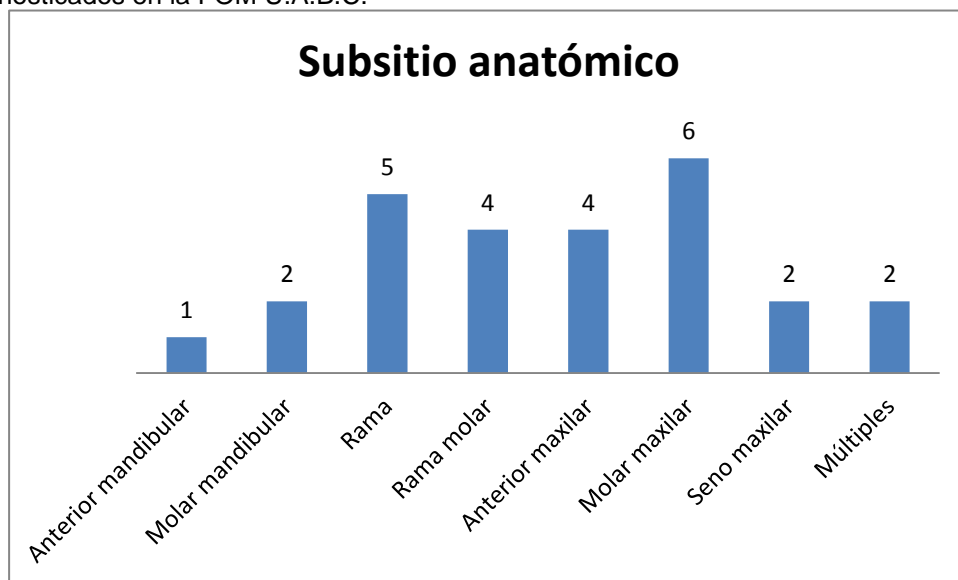
VARIABLE	f	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	15	55.6
Femenino	12	44.4
<b>Sitio anatómico</b>		
Maxilar	12	46.2
Mandíbula	14	53.8
<b>Subsitio anatómico</b>		

Anterior mandibular	1	3.8
Anterior molar mandibular	0	0
Molar mandibular	2	7.7
Rama	5	19.2
Rama molar	4	15.4
Anterior maxilar	4	15.4
Anterior-molar maxilar	0	0
Molar maxilar	6	23.1
Seno maxilar	2	7.7
Múltiples	2	7.7

Grafica 4 Frecuencia de distribución del TOQ por sitio anatómico en pacientes diagnosticados en la FOM U.A.B.C



Grafica 5 Frecuencia de distribución del TOQ por subsitio anatómico en pacientes diagnosticados en la FOM U.A.B.C.



### Características histopatológicas

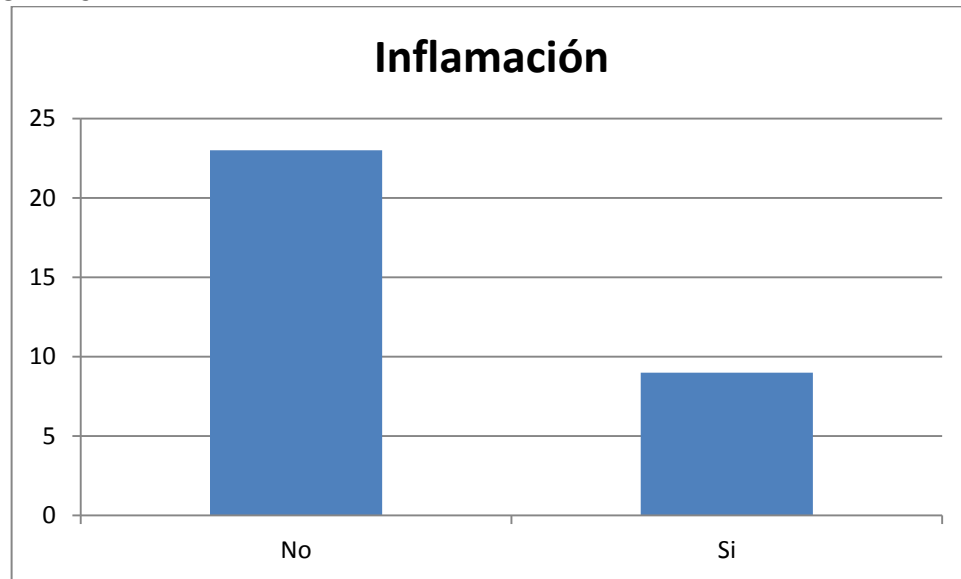
Todas las muestras estuvieron compuestas por múltiples fragmentos de epitelio quístico del tipo estratificado no queratinizado de superficie corrugada que consta de ocho células de espesor. Las células del estrato basal presentan núcleos dispuestos en empalizada y subyacente se puede observar una gruesa pared de tejido conectivo fibroso denso bien vascularizado. En nueve (28.1%) de las 32 muestras se observó infiltrado inflamatorio de tipo crónico en la pared de tejido fibroso de los TOQ.

Solamente en el 6.3% de las muestras (2 casos) se encontraron quistes satélites en la pared de tejido conectivo del TOQ y la presencia de restos de queratina pudo ser observada en 4 (12.5%) de las 32 muestras.

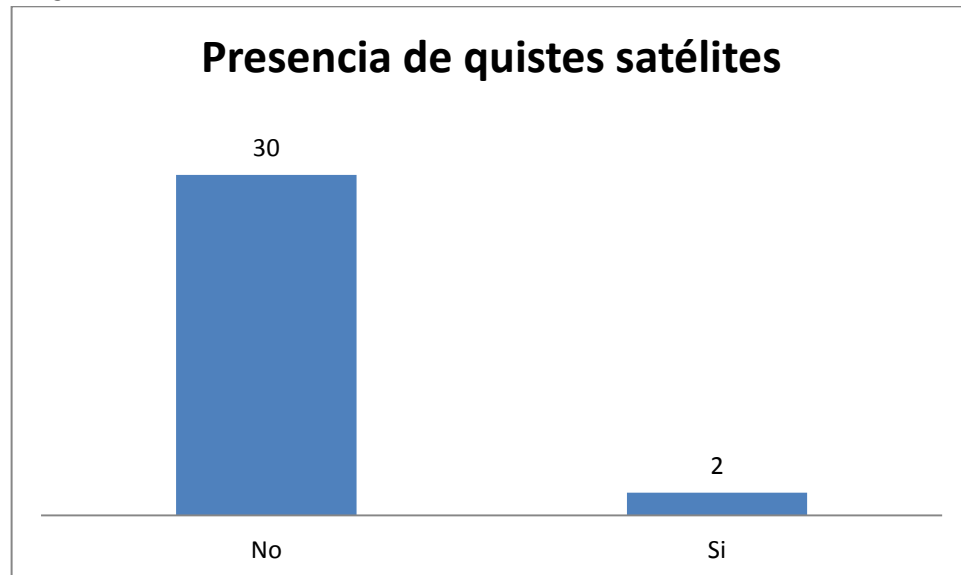
VARIABLE	f	%
<b>Inflamación</b>		
Si	9	28.1
No	23	71.9
<b>Quistes satélites</b>		
Si	2	6.3

No	30	93.8
<b>Restos de queratina</b>		
Si	4	12.5
No	28	87.5

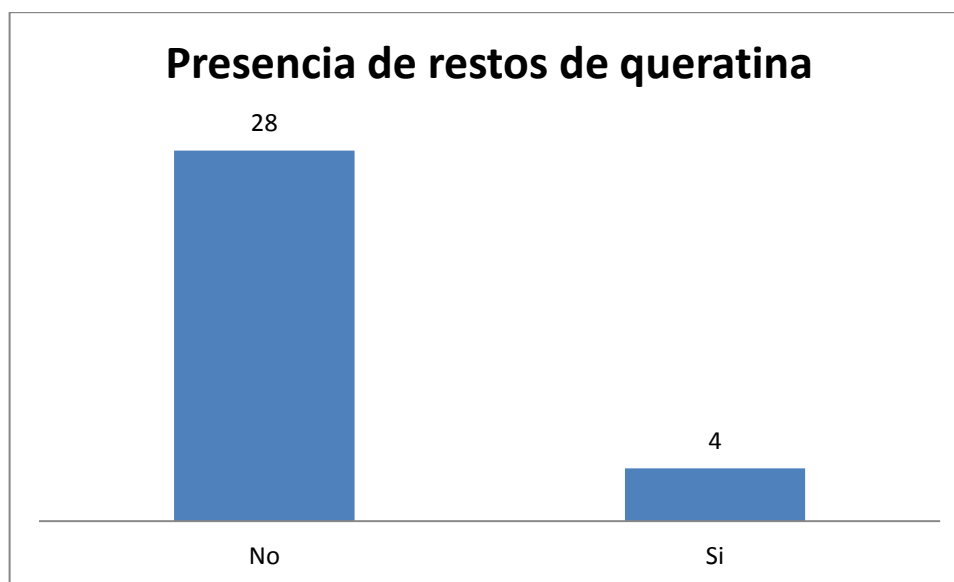
Grafica 6 Presencia de infiltrado inflamatorio en muestras de TOQ de pacientes diagnosticados en la FOM U.A.B.C.



Grafica 7 Presencia de quistes satélites en muestras de TOQ de pacientes diagnosticados en la FOM U.A.B.C.



Grafica 8 Presencia de restos de queratina en muestras de TOQ de pacientes diagnosticados en la FOM U.A.B.C.



### Expresión de proteína RAR $\beta$ en TOQ

La expresión de la proteína RAR $\beta$  se presentó en el 100% (12) de los casos, fue intensa (grado III) en el 58.3% de los casos, moderada (grado II) en el 16.7% y leve (grado I) en el 25% de las muestras.

Frecuencia de la intensidad de expresión de la proteína RAR $\beta$  en TOQ diagnosticados en la FOM U.A.B.C.

Expresión RAR $\beta$	f	%
Grado I	3	25
Grado II	2	16.7
Grado III	7	58.3

Tabla de contingencia Marcador de tinción final-presencia de queratina

Marcador de tinción final	Presencia de queratina		Total
	No	Si	
Grado 1	2	1	3

Grado 2	2	0	2
Grado 3	6	1	7
TOTAL	10	2	12

Tabla de contingencia Marcador de tinción final-inflamación

Marcador de tinción final	Inflamación		Total
	No	Si	
Grado 1	1	2	3
Grado 2	1	1	2
Grado 3	6	1	7
TOTAL	8	4	12

Tabla de contingencia Marcador de tinción final-quistes satélites

Marcador de tinción final	Presencia de quistes satélites		Total
	No	Si	
Grado 1	2	1	3
Grado 2	2	0	2
Grado 3	6	1	7
TOTAL	10	2	12

**CAPÍTULO V**  
**DISCUSIÓN DE RESULTADOS, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## 5.1 Discusión de resultados

La población está compuesta por 27 pacientes de los cuales dos pacientes presentaron TOQ múltiples no sindrómicos (mandíbula bilateral) y tres pacientes fueron sometidos a biopsia del mismo TOQ en dos ocasiones por lo que la muestra total quedo conformada por 32 muestras de tejido incluido en parafina con diagnostico histopatológico de TOQ.

De las 32 muestras de TOQ fueron excluidos y eliminados 20 casos debido a que las muestras de tejido incluido en parafina no se encontraban en buenas condiciones o las muestras de tejido eran insuficientes para realizar las pruebas de inmunohistoquímica. Por lo tanto la expresión de la proteína RARB se pudo realizar en 12 muestras de tejido incluido en parafina con diagnostico histopatológico de TOQ. Sin embargo se realizó un análisis de frecuencia de distribución de los TOQ, así como de las características clínicas, histológicas y sociodemográficas.

La prevalencia del TOQ en nuestra población es del 51%, seguido del odontoma con el 24% lo que hace al TOQ el TO mas frecuente en nuestros pacientes. Estos datos coinciden con lo publicado por Gaitan y cols quienes reportaron una prevalencia del TOQ que varía de 11.6% a 19.1%<sup>(GAITAN)</sup> y refieren que es el TO más común en México. Aunque nuestros resultados coinciden en colocar al TOQ como el TO mas frecuente, la prevalencia fue mayor en nuestros pacientes lo que puede deberse a que el numero de nuestra muestra es menor cantidad de pacientes que la población revisada por Gaitan y cols (15,435 casos).

Con respecto a las características sociodemográficas, el TOQ presento una ligera predilección por el sexo masculino (55.6%) que el femenino (44.4%), esto coincide con otros autores <sup>(MOSQUEDA, PITAK, NEVILLE, GAITAN, LEDESMA)</sup> quienes reportan en sus estudios una ligera predilección por los hombres con el 58.7%<sup>(MOSQUEDA)</sup> de los casos. Por su parte Ledesma menciona que sus pacientes presentaron un 59.6% de los casos de TOQ en hombres.

En cuanto a la edad el TOQ presenta un amplio rango de edad de presentación que va desde la primera hasta la novena década de la vida <sup>(PITAK)</sup>. Esto se refleja en el limite menor y mayor de nuestros casos. El primero fue un paciente de 7 años mientras que el limite superior se trato de un paciente de 64 años con una desviación estándar de 19.09. Este ultimo dato puede deberse a que nuestra muestra es muy pequeña.

Pitak y cols comentan que el TOQ presenta un pico de incidencia entre los 10 y los 30 años Neville comenta que este pico va de los 10 a los 40 años. Con respecto a la edad, en nuestro estudio se obtuvo una media de 37.27 años por lo que el pico de

incidencia de nuestra población coincide con la mayoría de los autores (PITAK, GAITAN, MOSQUEDA, LEDESMA, NEVILLE).

En cuanto al sitio anatómico los TOQ diagnosticados presentaron una ligera predilección por el hueso mandibular (53.8%) que en el hueso maxilar (44.4%). Esto difiere de lo reportado por varios autores<sup>(NEVILLE, PITAK, MOSQUEDA, LEDESMA, GAITAN, OMS)</sup> quienes reportan una predilección por la mandíbula del 60% hasta el 80% de los casos. Esta discrepancia con lo reportado en la literatura mundial puede deberse al hecho de que nuestra muestra es muy pequeña comparada con otros estudios (OMS, MOSQUEDA, LEDESMA, GAITAN)

Sin embargo, en lo que respecta al subsitio anatómico, el más frecuente fue el área Molar maxilar (23.1%), seguido por la zona de la rama mandibular (19.2%) y zona rama-molar (15.4%). Ledesma y cols mencionan que el TOQ presenta una predilección especial en las regiones del cuerpo posterior y rama mandibular al igual que nuestros pacientes.

En relación a la expresión de la proteína RARB en los TOQ se encontró que el 100 % de los casos hubo una expresión de la proteína RARB en grado de intensidad variable. En la mayoría de los casos (75%) la expresión de RARB fue de fuerte a moderada (grado II y III). Se encontró que el patrón de expresión de RARB fue de mayor intensidad en las capas suprabasales del epitelio del TOQ. Debido a que no existe en la literatura otro trabajo similar al nuestro, estos resultados no pueden ser comparados con lo reportado por otros autores.

## 5.2 CONCLUSIONES

Los resultados anteriores confirman la hipótesis de investigación con una expresión de la proteína *RARB* en el 100% de los casos con una intensidad de moderada a fuerte en la mayoría de ellos (75%).

Poco es conocido sobre los procesos moleculares que gobiernan el inicio y el crecimiento del TOQ. La expresión de *RARB* observada podría estar relacionada con la incrementada recurrencia y conducta agresiva del TOQ.

Con base a lo antes mencionado, se considera la muestra de este estudio significativa y trascendental a pesar de su número, ya que de alguna manera sugiere que la expresión de *RARB* juega un papel importante en el comportamiento agresivo del TOQ.

### 5.3 RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar este tipo de estudios en una muestra mucho mayor y aumentar el tiempo de estudio. Sería importante realizar estudios comparativos que incluyan muestras de otros tumores y quistes odontogénicos para determinar si existe variación en la expresión de *RARB* en otras patologías.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barnes L., Everson J.W, Reichart P., Sidransky D. (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. IARC Press: Lyon 2005
2. Neville BW. Oral & maxillofacial pathology. 3rd ed. Philadelphia; Toronto: W.B. Saunders; 2008.
3. Whaba O, Raghieb A, Megahed E, Hussein M; Expression of perlecan, syndecan-1 and Ki-67 in keratocystic odontogenic tumor; Tanta Dental Journal; 2013;(10): 153-159
4. Kaczmarzyk T, Mojsa I, Stypulkowska J; Asystemic review of the recurrence rate for keratocystic odontogenic tumour in relation to treatment modalities. Int. J. Oral Maxillofac. Surg 2011; 41: 756-767
5. Ledesma C, Hernández J, Gárces M; Clinico-Pathologic Study of Odontogenic Cysts in a Mexican Sample Population; Archives of Medical Research; 2000;(31): 373-376
6. Molina Moguel JL, Paez Valencia C, Galindo MM del S, Rivera GFJ. Tumores y neoplasias. Estadística realizada en C.H. "20 de Noviembre". Práctica Odontológica 1984; 5: 22-8.
7. Ovalle Castro JW, González Reyes JC. Incidencia y prevalencia de tumores en cavidad oral en la zona del Bajío (90-92). Revista ADM 1994; 51: 133-8.
8. Mosqueda Taylor A, Irigoyen Camacho ME, Dí'az Franco MA, Torres Tejero MA (2002). Odontogenic cysts. Analysis of 856 cases. Med Oral 7: 89–96
9. Gaitan L, Quezada D, Tenorio F, Leyva E; Reclassification of odontogenic keratocyst as tumour. Impact on the odontogenic tumours prevalence; Oral Diseases; 2010; (16); 185-187
10. Liu X, Nugoli M, Laferrière J, Saleh SM, Rodrigue-Gervais IG, Saleh M et al. Stromal retinoic acid receptor  $\beta$  promotes mammary gland tumorigenesis. PNAS, 2011; (108): 774-779.
11. Liu X, Giguère V. Inactivation of RAR $\beta$  INHIBITS Wnt1-induced mammary tumorigenesis by suppressing epithelial-mesenchymal transitions. Nucl Recept Signal. 2014, (12)e002.doi:10.1621/nrs.12004
12. Xu X. Tumor-suppressive activity of retinoic acid receptor- $\beta$  in cancer. Cancer Lett. 2007; (1); 14-24.

13. Poulain S, Lacomme S, Battaglia-Hsu SF, du Manoir S, Brochin L, Vignaud JM et al. Signalling with retinoids in the human lung: validation of new tools for the expression study of retinoid receptors. *BMC Cancer*. 2009; <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/9/423>
14. Moison C, Assemat F, Daunay A, Tost J, Guieysse-Peugeot AL, Arimondo PB. Synergistic chromatin repression of the tumor suppressor gene RAR $\beta$  in human prostate cancers. *Epigenetics*. 2014; 9:4: 477-482
15. Xiaoli Z, Qinhe F. Expression of retinoic acid receptor  $\beta$  in dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cutan Pathol*. 2009; 36; 1141-1145.
16. Madras J, Lapointe H (2008). Keratocystic odontogenic tumour: reclassification of the odontogenic keratocyst from cyst to tumour. *J Can Dent Assoc* 74: 165–165
17. Shear M; The aggressive nature of the odontogenic keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part 2. Proliferation and genetic studies; *Oral Oncol*;38(4):323-31
18. Pitak P, Chainé A, Oprean N, Dhanuthai K, Bertrand J, Bertolus C; Management of odontogenic keratocysts of the jaws: A ten-year experience with 120 consecutive lesions; *Journal of cranio-maxillo-facial surgery*; 2010;(38): 358-364
19. Mendes R, Carvalho J, van der Waal I. Characterization and management of the keratocystic odontogenic tumor in relation to its histopathological and biological features; *Oral Oncol*; 2010;(46):219-225
20. Gudas, L.J. and J.A. Wagner, Retinoids regulate stem cell differentiation. *J Cell Physiol*, 2011. 226(2): p. 322-30
21. Chambon, P., A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *FASEB J*, 1996. 10(9): p. 940-54.
22. Alvarez, S., et al., Structure, function and modulation of retinoic acid receptor beta, a tumor suppressor. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007. 39(7-8): p. 1406-15
23. McGrane, M.M., Vitamin A regulation of gene expression: molecular mechanism of a prototype gene. *J Nutr Biochem*, 2007. 18(8): p. 497-508
24. Dilworth, F.J. and P. Chambon, Nuclear receptors coordinate the activities of chromatin remodeling complexes and coactivators to facilitate initiation of transcription. *Oncogene*, 2001. 20(24): p. 3047-54.
25. Rochette-Egly, C. and P. Germain, Dynamic and combinatorial control of gene expression by nuclear retinoic acid receptors (RARs). *Nucl Recept Signal*, 2009. 7: p. e005.
26. Warnmark, A., et al., Activation functions 1 and 2 of nuclear receptors: molecular strategies for transcriptional activation. *Mol Endocrinol*, 2003. 17(10): p. 1901-9

27. Petkovich, M., Regulation of gene expression by vitamin A: the role of nuclear retinoic acid receptors. *Annu Rev Nutr*, 1992. 12: p. 443-71
28. Bastien, J. and C. Rochette-Egly, Nuclear retinoid receptors and the transcription of retinoid-target genes. *Gene*, 2004. 328: p. 1-16.
29. Balmer, J.E. and R. Blomhoff, Gene expression regulation by retinoic acid. *J Lipid Res*, 2002. 43(11): p. 1773-808.
30. Samarut, E. and C. Rochette-Egly, Nuclear retinoic acid receptors: conductors of the retinoic acid symphony during development. *Mol Cell Endocrinol*, 2012. 348(2): p. 348-60
31. Li RF, Chen G, Zhao Y, Zhao YF, Liu B. Increased expression of autophagy-related proteins in keratocystic odontogenic tumours: its possible association with growth potential. *British Journal of Oral and Maxillofacial surgery*, 2014. 52: 551-556.
32. Silva CA, Gonçalves EA, Araújo L, Brandi C, Oliveira R, Campos M, Nunes J. Immunolocalisation of laminin-1 in keratocystic odontogenic tumors. *Acta histochemica*, 2010. 112: 624-629.
33. Serafin-Higuera, N., J. Hernandez-Sanchez, et al. (2012). "Retinoic acid receptor beta deficiency reduces splenic dendritic cell population in a conditional mouse line." *Immunol Lett* 146(1-2): 15-24.
34. Diaz-Chavez, J., R. Hernandez-Pando, et al. (2008). "Down-regulation of transforming growth factor-beta type II receptor (TGF-betaRII) protein and mRNA expression in cervical cancer." *Mol Cancer* 7: 3.
35. Ocadiz-Delgado, R., E. Castaneda-Saucedo, et al. (2012). "RXRalpha deletion and E6E7 oncogene expression are sufficient to induce cervical malignant lesions in vivo." *Cancer Lett* 317(2): 226-236.
36. Da Silva, M.J., de Sousa S.O., et al, Immunohistochemical study of the orthokeratinized odontogenic cyst: a comparison with the odontogenic keratocyst, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2002, 94(6): 732-737.
37. Thosaporn, W., Iamaron, et al. A comparative study of epithelial cell proliferation between the odontogenic keratocyst, orthokeratinized odontogenic cyst, dentigerous cyst, and ameloblastoma. *Oral dis*, 2004, 10(1): 22-26.
38. Hakim S. G., Kosmehl H., et al. Altered expression of cell-cell adhesion molecules beta-catenin/E-cadherin and related Wnt-signaling pathway in sporadic and syndromal keratocystic odontogenic tumors. *Clin Oral investig*, 15(3): 321-328.
39. Andisheh-Tadbir A., Pardis S., et al. Twist expression in dentigerous cyst, odontogenic keratocyst, and ameloblastoma. *Oral Maxillofac Surg*

40. Sajeevan T P, Saraswathi T R, et al. Immunohistochemical study of p53 and proliferating cell nuclear antigen expression in odontogenic keratocyst and periapical cyst. J Pharm Bioallied Sci., 2014, (Suppl1): S52-57
41. Swetha P, Ramesh K, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase in the epithelial linings of odontogenic keratocyst, dentigerous cyst and radicular cyst: a pathological insight. 2014. Ann Med Health Sci Res, 4(4): 583-589.
42. Varsha B, Gharat L. Evaluation and comparison o expression of p63 in odontogenic keratocyst, solid ameloblastoma and unicystic ameloblastoma. J Oral Maxillofac Pathol. 2014. J Oral Maxillofac Pathol. 18(2): 223-228.
43. [http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/LEY\\_GENERAL\\_DE\\_SALUD.pdf](http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/LEY_GENERAL_DE_SALUD.pdf).(f  
[echa](#) de consulta 1/junio/2015