



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

EPIGENÉTICA EN LOS AMELOBLASTOMAS. UN  
FACTOR EN LA HISTOGENÉISIS Y LA  
PROGRESIÓN TUMORAL.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANO DENTISTA**

P R E S E N T A:

EDUARDO ÁNGEL HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

TUTOR: Mtro. ROBERTO ONNER CRUZ TAPIA



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradezco a Dios por darme fortaleza y sabiduría para siempre guiar mi camino.

A mi familia que nunca me abandona y siempre me ha mostrado su apoyo ante las diferentes circunstancias de la vida. Especialmente a mi madre, que siempre me apoyo en todo momento y que sin ella no hubieras podido lograr esto, que día con día me enseñó a no darme por vencido y que soy lo suficientemente capaz de lograr lo que me proponga.

A mis profesores por su tiempo dedicado a mi enseñanza. Especialmente a mi tutor el Mtro. Onner que gracias a su pasión, experiencia, conocimiento y vocación me introdujo al mundo de la patología.

A mis amigos por los que estuvieron en mis peores momentos e hicieron de la universidad una gran etapa en mi vida.

A todos mis pacientes que depositaron su confianza en mí y me dieron la oportunidad de desarrollar mis habilidades.

## ÍNDICE

1. Introducción .....	5
2. Antecedentes.....	5
3. Marco teórico .....	8
3.1 Epigenética .....	8
3.2 Mecanismos epigenéticos.....	10
3.2.1 Metilación de ADN.....	11
3.2.2 Modificación de Histonas.....	11
3.2.3 ARN no codificantes.....	12
3.3 Neoplasias Odontogénicas.....	13
3.4 Clasificación de la OMS.....	14
3.5 Neoplasias Odontogénicas Epiteliales.....	16
3.6 Ameloblastoma.....	16
3.6.1 Tipos.....	17
3.6.2 Clínica y epidemiología .....	21
3.6.3 Características Anatomopatológicas .....	22
3.6.4 Perfil de Inmunohistoquímica.....	23
4. Alteraciones Genéticas en los ameloblastomas.....	24
4.1 BRAF V600 Y SMO.....	24
5. Alteraciones Epigenéticas en Neoplasias Odontogénicas...25	
5.1 Proteínas Modificación de histonas.....	26
5.1.1 Proteínas modificadoras de histonas.....	26
5.1.2 Chaperonas intercambiadoras de histonas.....	26
5.1.3 Proteínas delimitadoras.....	27

<b>5.1.5 Complejos modificadores de la cromatina.....</b>	<b>27</b>
<b>5.2 Alteraciones (Metilación de ADN) .....</b>	<b>27</b>
<b>5.3 ARN no codificantes.....</b>	<b>32</b>
<b>6. Objetivo.....</b>	<b>36</b>
<b>7. Discusión.....</b>	<b>36</b>
<b>8. Conclusiones.....</b>	<b>37</b>
<b>9. Referencia.....</b>	<b>37</b>

## 1.Introducción

La Epigenética podríamos definirla como la regulación génica mediada por modificaciones de la estructura de la cromatina y estos son independientes de las secuencias de nucleótidos. A mayor tamaño del genoma, mayor será la complejidad en la regulación epigenética.

La regulación epigenética se divide en metilación de ADN; las modificaciones post-traduccionales de las histonas y los ARNs no codificantes.

Actualmente se ha visto que las modificaciones epigenéticas son dinámicas y posiblemente reversibles, lo que indica un papel terapéutico potencial para explorar. De igual manera se utiliza para describir los cambios hereditarios que no implican variaciones en la secuencia del ADN.

Los ameloblastomas son una neoplasia odontogénica de origen epitelial y tenemos tres tipos que son los unicuísticos, periféricos y metastátizante. Por otro lado, la epigenética la podemos definir como la regulación génica mediada por modificaciones de la estructura de la cromatina, dentro de estas modificaciones se encuentran la modificación de histonas, la metilación de ADN y los ARN no codificantes.

Se han identificado la presencia de algunas proteínas o microARNs en los tumores odontogénicos podemos realizar un diagnóstico oportuno y poder realizar un tratamiento dirigido.

## 2. Antecedentes

El término “epigenética” fue introducido en los años cincuenta por Conrad H. Waddington (9), quien lo definió como “el estudio de todos los eventos que llevan al desenvolvimiento del programa genético del desarrollo” o el complejo “proceso de desarrollo que media entre genotipo y fenotipo” (2).

Antes del surgimiento de la epigenética, la relación genes-ambiente era explicado bajo la visión de un “determinismo genético”. Ambas tienen sus ancestros en los conceptos de epigénesis y preformismo que sugirieron en los siglos XVII y XIX. Posteriormente, prevaleció la concepción de que tanto el desarrollo como el fenotipo estaban definidos casi exclusivamente por los genes. A comienzos del siglo XX la Genética era considerada la ciencia de la herencia y la Embriología la del desarrollo. Waddington trató de demostrar que ambas están ligadas entre sí y con la evolución, trato de explicar el desarrollo desde el genotipo al fenotipo tendrían que necesariamente integrar el conocimiento de ambas ciencias (2).

Un avance en la comprensión de la relación entre genes y ambiente se produjo con los descubrimientos de las bases moleculares epigenética que controlan la activación y silenciosamente de los genes. Holliday propuso por primera vez en 1987 el posible rol de la epigenética en la herencia de enfermedades. Distinguió funciones de los genes en dos niveles: primero, en la transmisión del material genético de generación en generación, lo que sería el campo de la genética; segundo, como ellos funcionan durante el desarrollo de un organismo (2).

Actualmente se define como epigenética al estudio de los cambios en la función de los genes que son heredables por mitosis y/o meiosis, que no extrañan una modificación en la secuencia del DNA y que pueden ser reversibles (2).

La herencia de las modificaciones epigenéticas se da en dos niveles. El primero se refiere a la transmisión de estos cambios a través de la división mitótica de las células en el proceso de diferenciación celular. El segundo corresponde a los cambios epigenéticos que pueden también transmitirse de una generación a otra a través de la meiosis (2).

Hoy se han descubierto tres mecanismos que controlan la expresión de los genes a nivel molecular. Unos de los primeros mecanismos descubiertos es la metilación de la citosina de los pares de nucleótidos citosina-guanina del Dan. En 1969, Griffith y Mahler plantearon que la metilación tendría un papel relevante en la memoria de largo plazo del cerebro. A contar de 1975, varios investigadores propusieron modelos de metilación del ADN, como un mecanismo de control de los genes (2).

Un segundo mecanismo epigenético en estudio es la modificación química de las histonas de la cromatina, tales como la acetilación. La cromatina puede cambiar en su densidad y permitir el acceso a los genes y su expresión, a través de este proceso. La metilación del ADN y la acetilación de las histonas son procesos que funcionan de forma coordinada (2).

Un tercer mecanismo estrechamente vinculado con los procesos epigenéticos, es el descubrimiento reciente de pequeños ARNs no codificadores denominado microARNs que son importantes en la regulación de la activación y silenciamiento de los genes. Estos

funcionan en estrecha relación con la metilación de ADN y las modificaciones de la cromatina (2).

Actualmente se sabe que las modificaciones epigenéticas participan en un importante número de procesos y enfermedades dentro de estos mecanismos que se están estudiando se encuentra el cáncer y algunas otras neoplasias como son los tumores ontogénicos (2).

Una de las primeras veces que se intentó clasificar los tumores originados en los tejidos dentales fue la de Broca en 1867, que basó su clasificación en la fase de desarrollo alcanzada por el diente en el momento de iniciarse la proliferación anormal. En 1887, Bland-Sutton propuso una clasificación fundamentada en las células específicas del germen dentario donde se origina el tumor y en la que incluyó los quistes y los tumores fibrosos odontogénicos. Otra clasificación de los tumores ontogénicos se vio en un informe sobre los odontomas, preparado por un comité de la British Dental Association y publicado en 1914; en ella, el término “odontoma” se aplicaba a todos los tumores ontogénicos, incluidos los quistes (2).

En 1946, Thoma y Goldman publicaron una clasificación en la que los tumores ontogénicos se dividían en tumores de origen ectodérmico mesodérmico y mixto (3).

Esta clasificación fue aceptada en los tratados de la especialidad y constituye el núcleo de la clasificación adoptada en 1950 por la Academia Americana de Patología Oral. En 1958 Pindborg y Clausen propusieron una clasificación basada en el efecto inductor de un tejido dentario. Esta clasificación fue modificada ligeramente por Gorlin en 1961 (3).

En 1992 es publicada la segunda edición, en conjunto con el profesor Meryn Shear. En el año 2000 la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer une los aspectos genéticos e histopatológicos de los tumores de cabeza y cuello, publicado en 2005. En 2017, se presenta un nuevo sistema de clasificación que es el vigente actualmente (3).

### **3. Marco teórico**

#### **3.1 Epigenética**

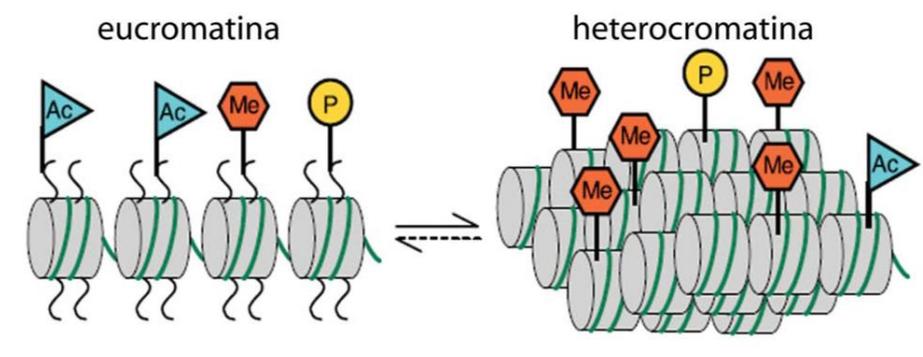
La epigenética se define como la regulación génica mediada por modificaciones de la estructura de la cromatina (material genético empaquetado alrededor de proteínas), o cambios heredables en la expresión genética que son independientes de las secuencias de nucleótidos, es decir, que ocurren sin cambios en la secuencia del ADN. A mayor tamaño del genoma, mayor complejidad entra la regulación epigenética (Mager y Bartolomei, 2005) (1).

La regulación epigenética ocurre implícitamente en organismos eucariontes, cabe destacar que los mecanismos de regulación genética basados en la metilación de ADN son comunes a virus y bacterias (1).

Los organismos eucariontes tienen un alto grado de compartimentalización, y presentan un núcleo donde se alberga el ADN altamente condensado, que se conoce como cromatina. La unidad básica de la cromatina es el nucleosoma, formado por un octámero de proteínas llamadas histonas, rodeado por 147 par de bases de ADN (1).

La importancia de la cromatina radica en que mantiene estrictamente regulado el acceso de proteínas reguladoras con sitios de unión al ADN (1).

Las modificaciones de las histonas alteran la estructura de los nucleosomas y por tanto de la cromatina, y activan así el proceso de transcripción, en los que la cromatina está en estado de eucromatina (conformación laxa, en la información del ADN puede ser leída), o estado “apagado”, en que la cromatina adopta conformación de heterocromatina (conformación compacta, que impide la lectura) ( Fig. I) (1).



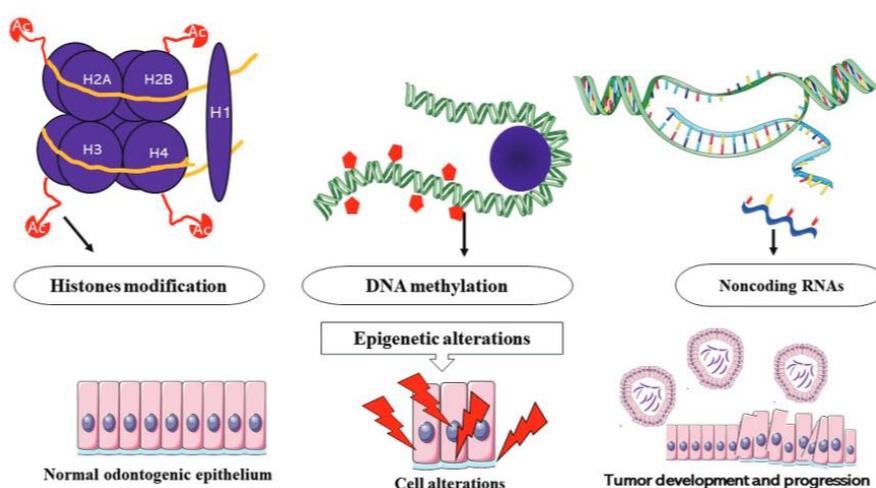
**Fig. I.** Modificaciones de histonas, dependiendo su composición (1)

El llamado “código de histonas” predice que las modificaciones de estas determinan la unión de proteínas llamadas “factores remodeladores de la cromatina” al nucleosoma; éstos a su vez regularían el acceso de otras proteínas, los factores de transcripción (1).

Las combinaciones posibles de modificaciones a las histonas son múltiples; algunas combinaciones son específicas de un sitio, y se han asociado con activación o represión de genes (1).

### 3.2 Mecanismos epigenéticos

Los mecanismos que intervienen en la regulación epigenética son: metilación de ADN; las modificaciones post-traduccionales de las histonas; y la remodelación de la cromatina dependiente de ATP (Fig. II.) (1).



**Fig. II.** Las alteraciones epigenéticas pueden estar involucradas en el desarrollo y progresión de los tumores (4)

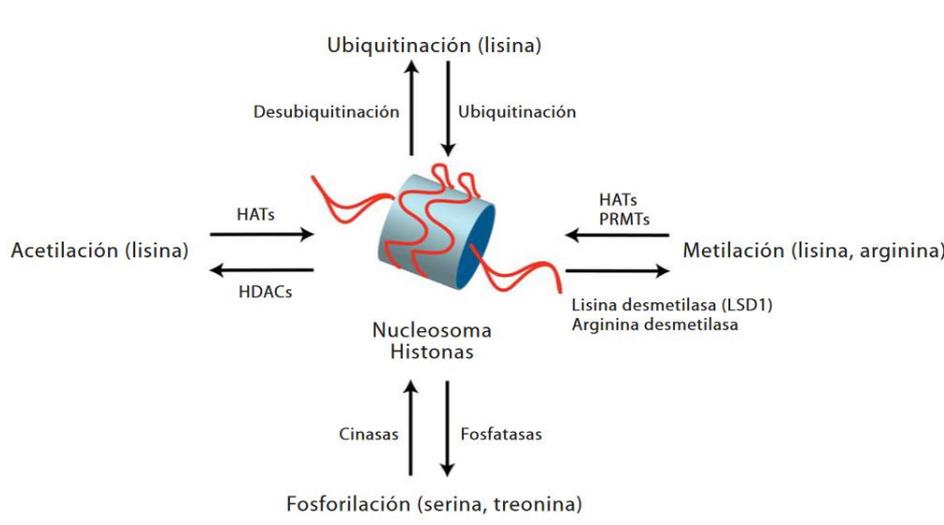
#### 3.2.1 Metilación de ADN

La metilación de citosinas en dinucleótidos CpG se traduce en una represión transcripcional determinada por una cromatina en conformación compacta, y por tanto inaccesible. La metilación del ADN ocurre en secuencias de inserción virales y transposones. De esta forma, se mantiene estable el genoma y se evitan inestabilidades cromosómicas propias de una célula tumoral. La metilación del ADN es fundamental para señalar qué genes deben encenderse o apagarse de manera definitiva en momentos específicos del desarrollo, o para procesos como la inactivación del cromosoma X,

impronta genética, recombinación y mantenimiento de la estabilidad genómica (1).

### 3.2.2 Modificación de histonas

Las modificaciones covalentes ocurren en residuos específicos del extremo amino-terminal de las histonas, estas pueden ocurrir por acetilación, fosforilación, metilación, ubiquitinación, sumoilación y ADP-ribosilación y ocurren jerárquicamente. La metilación de histonas ocurre en lisinas y argininas; la acetilación, ubiquitinación, y sumoilación, en lisinas, y fosforilación en residuos de serina y treonina. La trimetilación de histona es considerada más estable que la fosforilación, la ubiquitinación y la acetilación. Los cambios en histonas son reversibles, para lo que existen enzimas que se encargan de remover las modificaciones (**Fig. III.**) (1).



**Fig. III.** Marcas epigenéticas en histonas (1)

Los mecanismos de metilación de ADN e histonas se interrelacionan a través del llamado “cross talk” y potencian eventos de represión epigenética (1).

Existe un intercambio dinámico de histonas o variantes de histonas en la cromatina, que se correlaciona con el estado transcripcional de un loci determinado (1).

Una de las variantes de histonas más estudiadas de los últimos años es la histona H3.3, la cual se encuentra incorporada de manera activa a la cromatina en zonas transcripcionalmente activas (Schwartz y Ahmad, 2005) (1).

### **3.2.3 ARN no codificantes**

Los microARNs son pequeñas moléculas de ARN no codificantes que regulan la expresión génica postranscripcional. Los microARN se unen parcialmente a la región 3' del ARN mensajero (ARNm) provocando la represión transcripcional o degradación directa del ARNm. Se sabe que los microARN regulan algunos procesos biológicos celulares básicos, como el crecimiento, la diferenciación y la muerte celular; por lo tanto, pueden jugar un papel importante en el desarrollo neoplásico, actuando tanto como oncogenes como genes supresores (5).

Diferentes estudios en cáncer oral reportan diferencias entre tejidos tumorales y normales al analizar los perfiles de expresión de microRNAs. Además, también se han descrito cambios en los perfiles de expresión de microRNAs durante la transformación maligna de lesiones precancerosas orales. Sin embargo, los estudios que analizan el papel de las alteraciones de los microARN en el desarrollo y progresión de los ameloblastomas son escasos (5).

### 3.3 Neoplasias Odontogénicas

Un tumor es una proliferación de tejido anormal, con un crecimiento autónomo y descontrolado, que excede al de los tejidos normales; estas formaciones pueden clasificarse a su vez en dos grandes categorías: los tumores benignos y los tumores malignos. La diferencia entre estos que, los primeros siguen un ritmo de crecimiento lento, no invaden en forma local al tejido y no producen metástasis (3).

Los tumores odontogénicos agrupan un número determinado de lesiones que se caracterizan por presentar en común un origen a partir de estructuras embrionarias odontogénicas, epiteliales y mesodérmicas, en distintos estadios de desarrollo (3).

Representan uno de los apartados de mayor complejidad entre los procesos patológicos que asientan en la cavidad bucal. Su crecimiento, derivado de alteraciones en el desarrollo embriológico va a dar origen a diferentes formas de neoplasias con distintos tejidos dentarios (3).

Los tumores odontogénicos son lesiones poco frecuentes, que, a pesar de su comportamiento y evolución lenta, en la mayoría de los casos, constituyen junto con las lesiones quísticas y neoplásicas, la principal causa de destrucción del conjunto maxilomandibular (3).

### **3.4 Clasificación de la OMS.**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la tipificación histológica y genética de tumores humanos generalmente se actualiza aproximadamente cada 10 años para casi todos los sistemas de órganos (6)

La 4° edición de la OMS de Tumores de cabeza y cuello se publicó en enero de 2017 y es el noveno volumen de la 4° ediciones de la OMS (6).

En el campo de los quistes y tumores odontogénicos, este trabajo de consenso es crítico dada la reincorporación de quistes odontogénicos, tumores reclasificados, nuevas entidades y la rápida tasa actual de descubrimiento de alteraciones genéticas y moleculares (6).

La clasificación actual es la siguiente:

<b>Tumores Odontogénicos Malignos</b>	<b>Código</b>
Carcinoma ameloblástico.	9270/3
Carcinoma intraóseo primario.	9270/3
Carcinoma odontogénico esclerosante.	9270/3
Carcinoma odontogénico de células claras.	9341/3*
Carcinoma odontogénico de células fantasma.	9302/3*
Carcinosarcoma odontogénico.	8980/3
Sarcomas odontogénicos.	9330/3
<b>Tumores Odontogénicos Benignos</b>	
Origen epitelial	
Ameloblastoma, convencional.	9310/0
Ameloblastoma, tipo uniuístico.	9310/0
Ameloblastoma, tipo extraóseo/periférico.	9310/0
Ameloblastoma metastásico.	9310/3
Tumor odontogénico escamoso.	9312/0
Tumor odontogénico epitelial calcificante.	9340/0
Tumor odontogénico adenomatoide.	9300/0

Origen Mixto (Epitelial-Mesenquimatoso)	
Fibroma amoblástico.	9330/0
Tumor odontogénico primordial.	
Odontoma.	9280/0
Tipo compuesto.	9281/0
Tipo complejo.	9282/0
Tumor dentinogénico de células fantasma.	9302/0
Origen Mesenquimatoso	
Fibroma odontogénico.	9321/0
Mixoma odontogénico/mixofibroma.	9320/0
Cementoblastoma.	9273/0
Fibroma cemento-osificante.	9274/0

(8)

### 3.5 Neoplasias odontogenicas epiteliales

Los tumores odontogénicos representan una categoría patológica específica que es particularmente interesante debido a su etiopatogenia única y compleja que causa lesiones con un comportamiento biológico variable, a veces impredecible. Aunque la mayoría de los tumores odontogénicos son benignos, algunos pueden mostrar agresividad local y altas tasas de recurrencia. Uno de estos tumores es el ameloblastoma, una neoplasia compuesta por epitelio odontogénico proliferante que se asemeja al órgano del esmalte, que puede producir diversas variantes clínicas e histomorfológicas. El tipo más común de ameloblastomas es el sólido/multiquístico, pero también existe una variante enteramente quística, el ameloblastoma unikuístico, que se considera una entidad mucho menos agresiva en

comparación con el sólido/multiquístico y, por lo tanto, debe identificarse y tratarse de manera menos agresiva (5).

### 3.6 Ameloblastoma

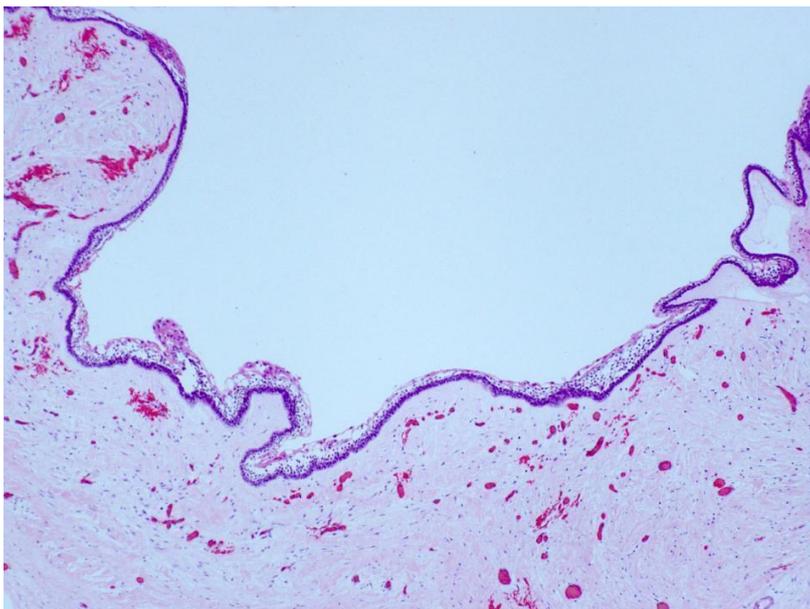
El Ameloblastoma es un tumor benigno de epitelio odontogénico maduro, con estroma fibroso sin ectomesénquima odontogénico y constituye uno de los tumores odontogénicos más frecuentes. Su presentación más común es en mandíbula en región posterior en pacientes del sexo masculino entre la tercera y cuarta década de la vida. Según la clasificación histológica de los tumores odontogénicos propuesta por la OMS el ameloblastoma (7).

#### 3.6.1 Tipos

##### Ameloblastoma unikuístico

El ameloblastoma unikuístico es una variante del ameloblastoma intraóseo que se presenta como una cavidad quística única, con o sin proliferación luminal (**Fig. IV**) (8).

Se ubican con mayor frecuencia en el área del tercer molar mandibular y la rama ascendente, seguidos por el cuerpo y la sínfisis. La mayoría de los casos maxilares ocurren en las áreas posteriores. Los ameloblastomas unikuísticos también se pueden encontrar en localizaciones interradiculares o periapicales y áreas edéntulas (**Fig. V**) (8).



**Fig. IV** Fotomicrografía con HYE de un ameloblastoma uniuístico (fuente directa)

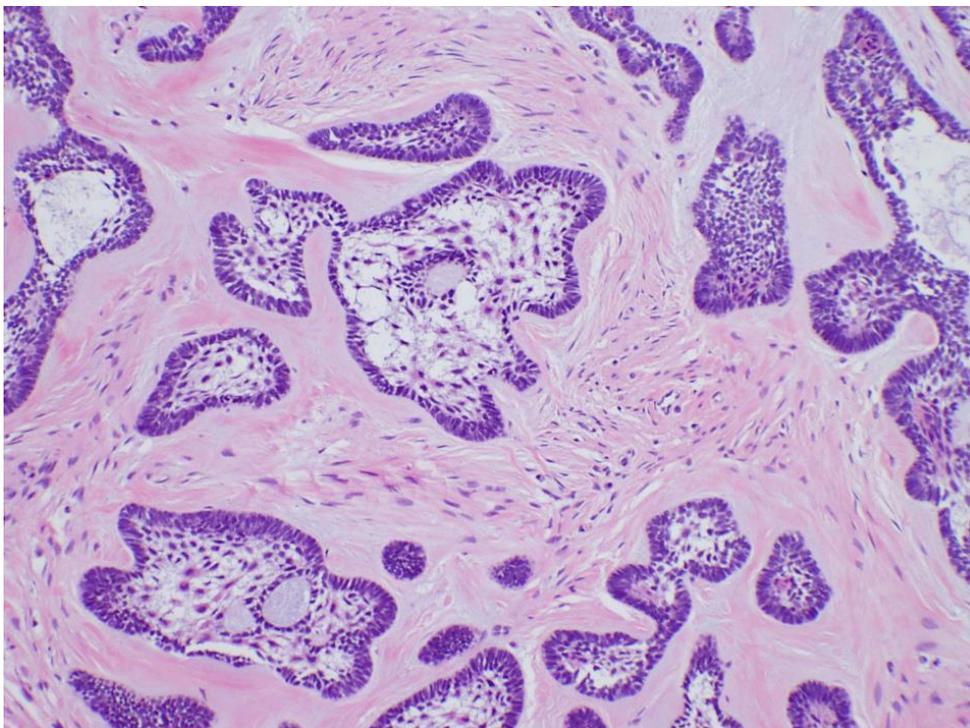
Generalmente ocurren como una expansión mandibular asintomática e indolora. Radiográficamente, se presenta como una radioluminencia unilocular bien definida, a menudo asociada con un diente no erupcionado, más a menudo el tercer molar mandibular. Los casos no relacionados con la impactación del diente pueden tener un contorno festoneado. La reabsorción radicular está presente en aproximadamente un tercio de los casos (8).

### **Ameloblastoma, extraóseo/periférico**

El ameloblastoma extraóseo es un tumor benigno que se presenta en los tejidos blandos de la encía o áreas alveolares desdentadas, mostrando características microscópicas de ameloblastoma (8).

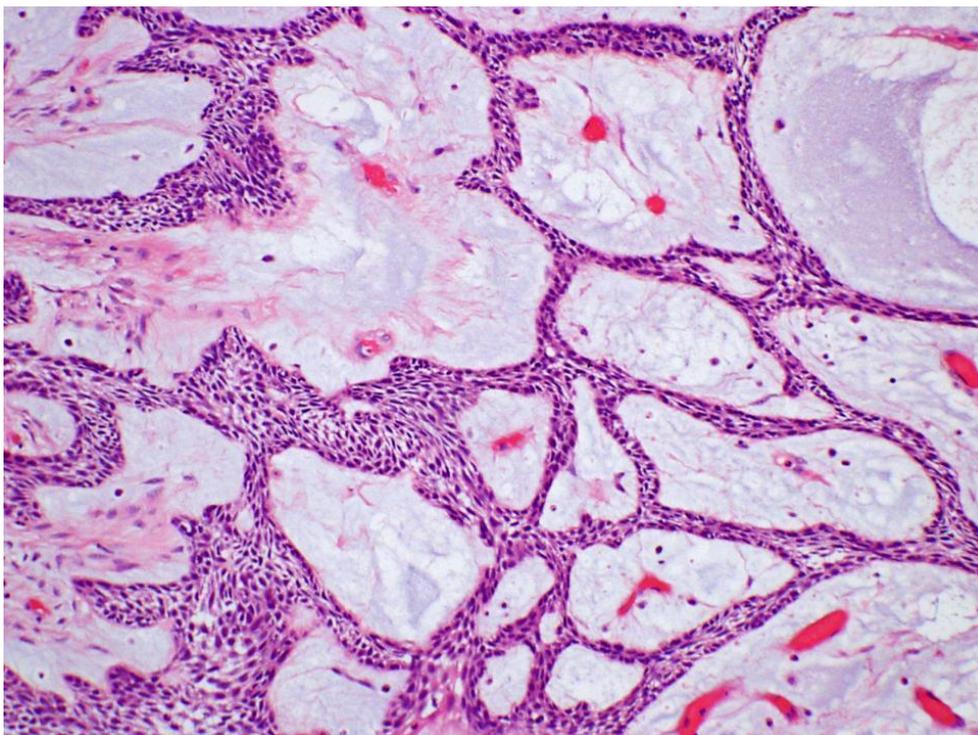
La localización más frecuente son los tejidos blandos en la zona retromolar mandibular, seguida de la tuberosidad maxilar. La mayoría

de los tumores se encuentran en la cara lingual de la mandíbula **(Fig.VI)** (8).



**Fig. VI.** Fotomicrografía con HYE de un ameloblastoma convencional con patrón folicular (fuente directa)

El ameloblastoma extraóseo es una lesión exofítica, sésil e indolora con una superficie lisa o papilar/granular; la mucosa oral puede ser de color normal o de rojo a rojo oscuro. El diámetro medio es de unos 1,3 cm. Los dientes adyacentes pueden estar inclinados. La duración puede ser de hasta 20 años. La impresión clínica suele ser la de una lesión reactiva. Radiográficamente, puede verse una erosión superficial o una depresión ósea **(Fig. VII)** (8).

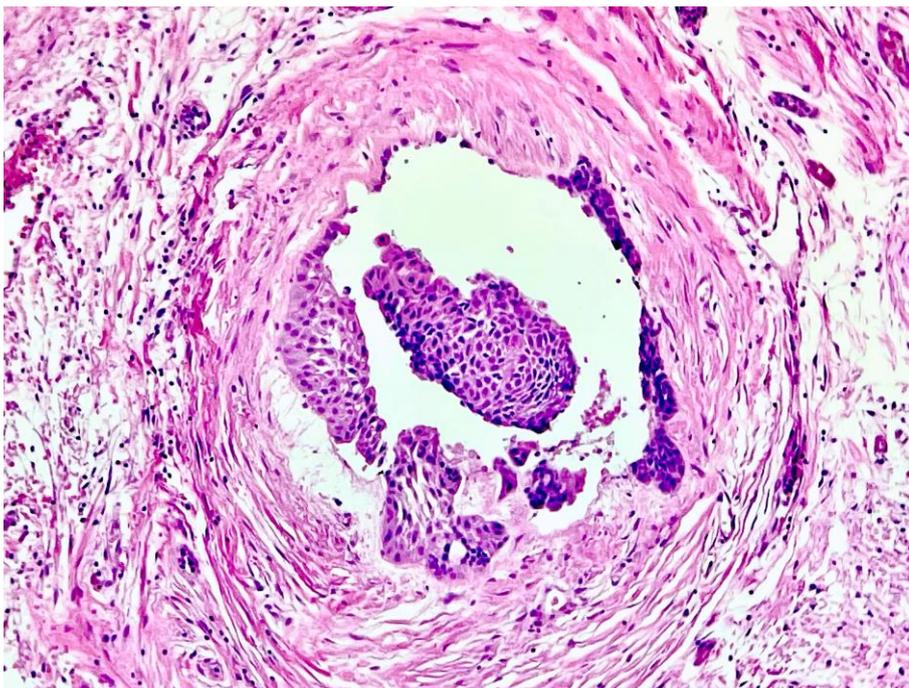


**Fig. VII.** Fotomicrografía con HYE de un ameloblastoma convencional con patrón plexiforme (fuente directa)

### **Ameloblastoma metastátizante**

El ameloblastoma metastásico es un ameloblastoma que metastatiza a pesar de su apariencia histológica benigna (8).

el sitio primario es más frecuentemente la mandíbula que el maxilar, y la lesión primaria suele ser un tipo de ameloblastoma sólido o multiquístico. Los depósitos metastásicos son más frecuentes en el pulmón, seguido de los ganglios linfáticos y el hueso (**Fig. VIII**) (8).



**Fig. VIII.** Fotomicrografía con HYE de permeación vascular de un carcinoma metastátizante (fuente directa)

El ameloblastoma metastásico se define por su comportamiento clínico más que por su histología; el diagnóstico solo puede hacerse retrospectivamente, después de la aparición de depósitos metastásicos. el término "ameloblastoma atípico" se ha utilizado para denotar una lesión con desenlace fatal por varias razones, pero debe evitarse. Suele haber un largo período de latencia antes de la metástasis, y algunos casos ocurren después de repetidas intervenciones quirúrgicas (8).

### **3.6.2 Clínica y epidemiología**

Aunque raro, el ameloblastoma es el tumor odontogénico más común, excluyendo los odontomas. El pico de incidencia del diagnóstico es en la cuarta y quinta décadas de la vida, con un rango de edad de los pacientes de 8 a 92 años y sin predilección por sexo (8).

La manifestación temprana es de una expansión lenta e indolora, que luego puede exhibir un crecimiento acelerado. Con el aumento de tamaño, las complicaciones incluyen pérdida de dientes, maloclusión, parestesia, dolor, invasión de tejidos blandos, deformidad facial, apertura bucal limitada, dificultad para masticar y obstrucción de las vías respiratorias. El crecimiento tumoral descontrolado puede ser fatal. Radiográficamente, es común una radiotransparencia multilocular llamada pompa de jabón o panal. Una apariencia unilocular es menos común. A menudo se observa expansión bucal y lingual. Puede ocurrir reabsorción de las raíces involucradas y asociación con un diente no erupcionado. El ameloblastoma desmoplásico puede mostrar una apariencia mixta radiolúcida y radiopaca que simula la de una lesión fibroósea (8).

En raras ocasiones, los ameloblastomas incipientes relacionados con la raíz pueden descubrirse incidentalmente (8).

### **3.6.3 Características Anatomopatológicas**

Los ameloblastomas van desde completamente sólidos hasta variablemente quísticos (8).

El tipo más común es el tipo folicular, que se parece al componente epitelial del órgano del esmalte dentro de un estroma fibroso; las células periféricas son columnares a cuboidales con núcleos hipercromáticos dispuestos en un patrón empalizada con polaridad inversa. El núcleo central recuerda al retículo estrellado, con células angulares dispuestas de forma laxa que a menudo experimentan cambios quísticos. El segundo tipo más común es el tipo plexiforme, compuesto por hebras anastomosadas de epitelio ameloblastomatoso

con un retículo estrellado discreto y una degeneración estromal similar a un quiste. Otros tipos histopatológicos incluyen acantomatoso, granular y basaloide. El ameloblastoma demoplásico consta de células periféricas cuboidales a planas con células fusiformes centrales y estroma densamente colagenoso con posible hueso metaplásico. Se pueden encontrar tipos histopatológicos mixtos en cada ameloblastoma. En raras ocasiones, el ameloblastoma puede surgir en asociación con el odontoma, y esto históricamente se ha denominado odontoameloblastoma (8).

### **3.6.4 Perfil de inmunohistoquímica**

La expresión inmunohistoquímica de ciclina D1 resulta útil al correlacionar con otros marcadores de proliferación tales como Ki-67, PCNA y la histona H3 ARNm y otras proteínas reguladoras del ciclo celular, como p21, CDK4, E2F1, p53 e inversamente correlacionada con la expresión de la proteína supresora tumoral pRb y bcl-2 (9).

P53 es uno de los genes más frecuentemente alterado en la mayoría de los tumores y su producto génico, juega un papel fundamental en la respuesta al daño genómico que induce a la detección del ciclo celular o apoptosis (9).

MDM2, es una proteína 90-95 kDa codificada por el gen MDM2 que es mapeado en el cromosoma 12q 13-14, su expresión se asocia con la progresión del ciclo celular y la apoptosis, que juega un papel central en el desarrollo y la progresión del cáncer (9).

#### **4. Alteraciones genéticas en los ameloblastomas**

Se ha avanzado en el conocimiento y la comprensión de las alteraciones genéticas y moleculares vinculadas con el desarrollo de los tumores odontogénicos y entre ellos, del ameloblastoma. Se han descrito más de 200 genes implicados en la génesis y progresión de estas neoplasias en estudios experimentales y de grupos familiares. Entre ellos se mencionan oncogenes, genes supresores tumorales, oncovirus, factores de crecimiento, factores reguladores de la apoptosis, factores reguladores del desarrollo dentario y de los tejidos duros, moléculas de adhesión celular, proteinasas que degradan la matriz, factores angiogénicos, citoquinas osteolíticas (9).

##### **4.1 BRAF V600 – SMO**

La mutación de sus proteínas conduce a una señalización incontrolada, aumentando la proliferación celular, la supervivencia y la transformación neoplásica. BRAF-V600E es la mutación más común, que se asocia con el comportamiento clínico y molecular del ameloblastoma. Smoothened (SMO) puede mejorar la proliferación y supervivencia celular, lo que conduce a un mal pronóstico en los ameloblastomas (9).

Para los casos de mutación BRAF V600E, la edad media informada del paciente en el momento del diagnóstico es de unos 34 años, en comparación con los 54 años de los casos de tipo salvaje BRAF (8).

El tumor es localmente dañino para los tejidos circundantes, con gran tasa de recurrencia y posibilidad de sufrir alteración maligna. La mayoría de los tumores se desarrollan con frecuencia en la región de la mandíbula y los del maxilar son propensos a diseminarse a las

regiones vitales adyacentes debido a la falta de placas corticales. Estudios recientes revelaron que algunos ameloblastomas albergan mutaciones BRAF y SMO que pueden hacerlos sensibles a nuevas terapias con moléculas pequeñas. El ameloblastoma mutante BRAF-VE600E podría ser tan frecuente como hasta un 40 % y se ha demostrado que la terapia dirigida a BRAF rescata a un paciente que sufre de ameloblastoma mutante BRAFV600E maligno. Aparte de esto, el único tratamiento de elección aprobado hoy en día es la cirugía y la resección de la mandíbula, que a menudo causa morbilidad severa y deformación orofacial y disfunciones severas (10).

## **5. Alteraciones epigenéticas en Neoplasias Odontogénicas**

La contribución genética al cáncer está relacionada principalmente con mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores, que provocan ganancia o pérdida de función y alteración de la expresión génica. Las mutaciones genéticas se han considerado las causas centrales de las neoplasias; sin embargo, ahora, la interrupción de los mecanismos epigenéticos se ha incluido en este paradigma (10).

El término epigenético se utiliza para describir los cambios hereditarios que no implican variaciones en la secuencia del ADN. Recientemente, este término se ha utilizado para especificar el estudio de la cromatina. Al igual que los cambios genéticos, las alteraciones en los mecanismos epigenéticos pueden inducir una expresión génica anormal. Sin embargo, las modificaciones epigenéticas son dinámicas y posiblemente reversibles, lo que indica un papel terapéutico potencial para explorar (11).

Los fenómenos epigenéticos incluyen modificaciones de histonas, expresión de ARN no codificantes y metilación del ADN. La metilación del ADN en la quinta posición de la citosina (5mC) es una modificación asociada a la represión y activación génica, regulación del empalme, impronta, posicionamiento de nucleosomas y reclutamiento de factores de transcripción (11).

## **5.1 Modificación de histonas**

Para la ejecución de las modificaciones epigenéticas se han identificado proteínas y ARNs que pueden clasificarse en seis grupos (Mager y Bartolomei, 2005) (1).

Proteínas con dominios de unión metil-CpG (MBD o MeCP). El número de isoformas varía de acuerdo a la especie (1).

### ***Proteínas modificadoras de histonas***

Incluyen a las metiltransferasas (HMT, por histone methyl transferase), acetiltransferasas (HAT, por histone acetyl transferase), desacetilasas (HDAC, por histone deacetylase), y cinasas como MAPK (por mitogen activated protein kinase) y SAPK (por stress activated protein kinase). Coherentemente con la noción de que, a mayor tamaño genómico, mayor complejidad epigenética, el número de metiltransferasas aumenta dependiendo del tamaño del genoma (1).

### ***Chaperonas intercambiadoras de histonas***

Estas proteínas se encargan de facilitar el intercambio de histonas núcleo e histonas variables, en particular durante la fase duplicativa

del genoma. Algunas de estas proteínas pueden interactuar con la maquinaria transcripcional, aumentando la complejidad de la forma en que reconocen los *loci* específicos para intercambio de histonas (1).

### ***Proteínas delimitadoras***

Son secuencias a las cuales se unen factores transcripcionales y proteínas con actividad remodeladora de la cromatina local e interacciones entre elementos reguladores. Además, estas secuencias contribuyen a definir la autonomía de un dominio génico consistente con sus funciones delimitadoras (1).

### ***Complejos modificadores de la cromatina***

Son complejos formados por proteínas que pueden incluir moléculas de los otros grupos mencionados, y cuya composición es regulada en tiempo y espacio. Se han caracterizado un conjunto de complejos multipéptidicos conocidos complejos de remodelaje dependientes de ATP, cuya función es la de movilizar nucleosomas para dejar al descubierto u ocultar secuencias blanco en el ADN (1).

## **5.2 Alteraciones (Metilación de ADN)**

### **ADN metiltransferasas (DNMT's)**

La expresión de DNMT1, DNMT3A y DNMT3B ha sido analizada en diferentes tumores odontogénicos, la expresión nuclear de DNMT's fue analizada por inmunohistoquímica, ya que la localización nuclear

sugiere la presencia de las proteínas DNMT funcionales reales. Se detectó expresión nuclear de DNMT1 en ameloblastomas (11).

Quedan por dilucidar las alteraciones en los mecanismos que regulan la expresión de DNMT's en tumores odontogénicos; en este sentido, se han sugerido diferentes mecanismos para regular la expresión y actividad de DNMT's, tales como, expresión de microRNA's (miRNA's), y modificaciones postraduccionales en proteínas DNMT. Por otro lado, la mayor expresión nuclear reportada de estas enzimas en la metilación del ADN que DNMT3A en tumores odontogénicos, adicionalmente, estas observaciones podrían indicar que la metilación es un mecanismo epigenético importante en estos tumores (11).

### **LINE-1**

El elemento 1 intercalado largo (LINE-1) es una secuencia repetitiva intercalada y aproximadamente 500.000 copias de este elemento se encuentran en el genoma humano (11).

el ameloblastoma es localmente agresivo y tiene una alta tendencia a la recurrencia y la hipometilación de todo el genoma se ha considerado como un cambio epigenético común en el desarrollo de tumores. Además, se sugirió que la hipometilación de LINE-1 conduce a eventos que promueven la inestabilidad genómica (11).

### **P16**

La proteína p16 impide la progresión del ciclo celular, en concreto, la entrada en la fase S. Esta proteína inhibe el complejo CD\$6-ciclina D1, impidiendo la fosforilación de la proteína RB y manteniendo intacto el complejo RbE2F. Se ha informado de hipermetilación en la

región promotora del gen p16 en precáncer y cáncer oral. Las frecuencias de metilación del ADN de p16 fueron similares entre KOT, AOT y folículo dental, la metilación de p16 no se detectó en CCOT. Por tanto, en este tumor deberían realizarse estudios que analicen la contribución de la metilación del ADN en la expresión de p16 (11).

Se debe realizar un análisis de la expresión de p16 utilizando anticuerpos específicos y muestras de carcinoma ameloblástico, ameloblastoma y folículo dental para desentrañar el efecto de la hipermetilación del ADN en la expresión de p16 (11).

### **Retinoblastoma**

El gen del retinoblastoma (RB) es un gen supresor de tumores implicado en el bloqueo de la entrada en la fase S y el crecimiento celular. En el cáncer, se ha informado pérdida de la expresión de RB por metilación del ADN. Además, la proteína RB es inactiva por hiperfosforilación, lo que se ha asociado con la metilación del promotor del gen p16 (11).

El supresor de tumores p53 funciona como un factor de transcripción. El gen diana p53 está involucrado en múltiples respuestas celulares que incluyen: detención del ciclo celular, reparación del ADN, apoptosis, metabolismo, autofagia y traducción (11).

Sin embargo, la regulación aberrante del promotor del gen p53 por la metilación del ADN sigue siendo controvertida debido a varias inconsistencias en la literatura y una aparente falta de metilación directa sobre el promotor central de p53 (11).

### **p21**

p53 regula la transcripción del gen p21 (inhibidor de quinasas dependientes de ciclina) y la proteína codificada de este gen participa en la detención del ciclo celular (11).

### **p27**

El supresor de tumores p27, un inhibidor de quinasas dependiente de ciclina, generalmente no está regulado en el cáncer por mecanismos postranscripcionales. También se ha informado hipermetilación de la región promotora de p27, y esto se correlaciona con la pérdida de expresión de proteínas (11).

Se ha informado una expresión variable de la proteína p27 en el ameloblastoma con una expresión positiva que oscila entre el 90 % y el 16,7 % de las muestras analizadas por inmunohistoquímica (11).

### **BCL2L11**

Recientemente se ha publicado un análisis del estado de metilación del promotor de los genes asociados a la apoptosis en el ameloblastoma. En este trabajo, se observaron niveles reducidos de metilación en los promotores de TNFRSF25 y BCL2L11 en muestras de ameloblastoma en comparación con los folículos dentales (11).

Es importante señalar que la proteína BCL2L11 presenta diferentes isoformas con función variable y ha sido tradicionalmente considerada porapoptótica, queda por determinar el papel biológico de esta proteína o la expresión diferencial de sus isoformas en el ameloblastoma (11).

### **Otros cambios epigenéticos en tumores odontogénicos**

Además de la metilación del ADN, los mecanismos epigenéticos, como la modificación de histonas y la remodelación de la cromatina, así como la regulación por ARN no codificantes, están involucrados en el control de diferentes procesos biológicos y se ven alterados en la tumorigénesis (11).

Diferentes modificaciones postraduccionales están presentes en estas proteínas, como metilación, acetilación, fosforilación, ubiquitinación, ribosilación y recorte. Las modificaciones postraduccionales de las histonas afectan la estructura general de la cromatina e influyen en la expresión génica. Debido a la complejidad de sus mecanismos de acción, no se sabe bien si todas estas modificaciones regulan directamente la estructura de la cromatina y esto representa actualmente un área de intensa actividad investigadora (11).

Los microRNA's, pequeños RNA's no codificantes, regulan negativamente la expresión de diferentes genes diana post-transcripcionalmente. Los miRNA's participan de manera importante en el control epigenético; además, la metilación del ADN o las modificaciones de las histonas pueden regular la expresión de los miARN's (11).

Se informó un perfil aberrante de expresión de miARN's en ameloblastoma, ya que la fase de selección mostró que 40 miARN's se expresaron diferencialmente entre el ameloblastoma y el tejido de control; Validación de algunos miARN's indicados en la expresión diferencial de miR-135b, miR-31, miR-592 y miR-944. Curiosamente, estos miRNA's se han asociado al crecimiento tumoral, regulación de la osteogénesis y proliferación neoplásica; lo que sugiere un posible papel en la etiopatogenia del ameloblastoma. Además, la validación

mostró diferencias en la expresión de mir-489 entre ameloblastomas sólidos/multiquísticos y uniuístico, lo que indica un papel potencial en el diagnóstico (11).

Los estudios sugieren un posible papel de los ARN no codificantes en el desarrollo de tumores odontogénicos. Sin embargo, son necesarios más estudios para comprender los mecanismos, genes diana o implicaciones en el diagnóstico de estos RNA reguladores en tumores odontogénicos (11).

### **5.3 ARN no Codificantes**

Los ncRNA son elementos clave en los procesos fisiológicos y patológicos de varios tipos de cáncer. Varias clases distintas de ncRNA (RNA no codificantes) pequeños varían según sus mecanismos de biogénesis (**Fig. IX**), organización genómica, función y unión a proteínas (12).

Algunos ncRNAs se obtienen típicamente a partir de varios tipos de precursores de ARN grandes que son escindidos por enzimas de la familia ARNasa III (12).

Las clases principales de ncRNAs pequeños incluyen:

- microRNAs (miRNAs)
- RNAs de interferencia corta (siRNAs)
- RNAs que interactúan con PIWI (piRNAs)
- RNAs nucleolar pequeño(snoRNA)
- RNA nuclear pequeño (snRNA)
- RNAs asociado a repetición (rasiRNAs).

Además de estos, es muy probable que existan otras especies de ncRNA pequeños como los RNA circulares o los RNA largos no codificantes (lncRNAs), una de sus características comunes es que sus longitudes superan los 200 nucleótidos (12).

Los microARNs (miARNs) y el ARN de interferencia corto (siARN) son un grupo de moléculas de ARN de 20 a 22 nucleótidos, monocatenarias y cortas, con funciones en la regulación de las expresiones génicas (12).

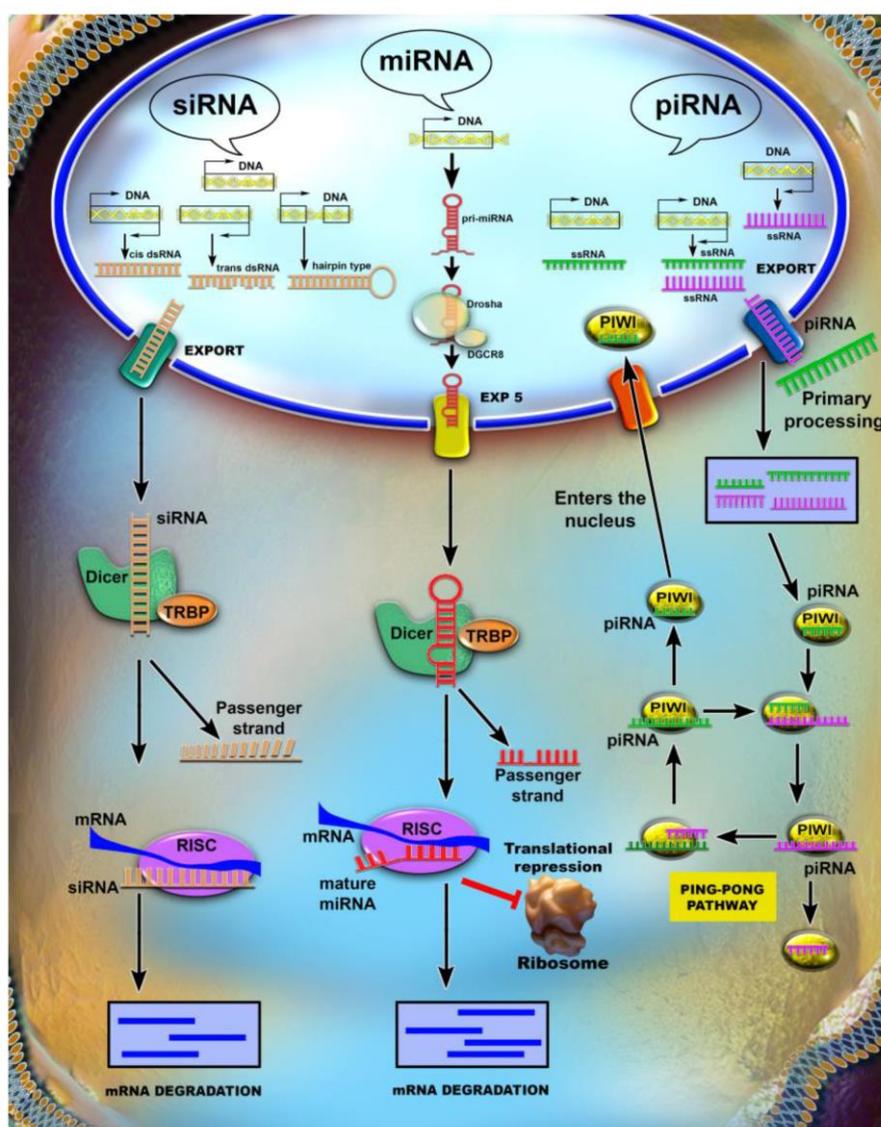


Fig. IX. biogénesis de pequeños ARN no codificantes (12)

RNA de interacción piwi (piRNA). Su longitud oscila entre los 26-31 nucleótidos, tienen la capacidad de interacción específica con las proteínas piwi; se transcriben a partir de secuencias repetitivas en el genoma, de precursores monocatenarios que se unen a las proteínas piwi que los guiará hacia elementos transponibles endógenos, causando la bien conocida “inestabilidad genética” (12).

Los ARNs largos no codificantes (lncRNAs) representan una subclase de transcritos de ARN no codificantes, de más de 200 nucleótidos de tamaño. Comprenden un grupo heterogéneo y, al mismo tiempo, un constituyente abundante del transcriptoma (12).

Pueden originarse a partir de varios loci en el ADN, desde las regiones intergénicas o intragénicas hasta partes cromosómicas específicas, como los telómeros (12).

## Desregulación de MiRNA en la Carcinogénesis Oral

Los MiARNs son actores clave en la transformación maligna (Fig. X)

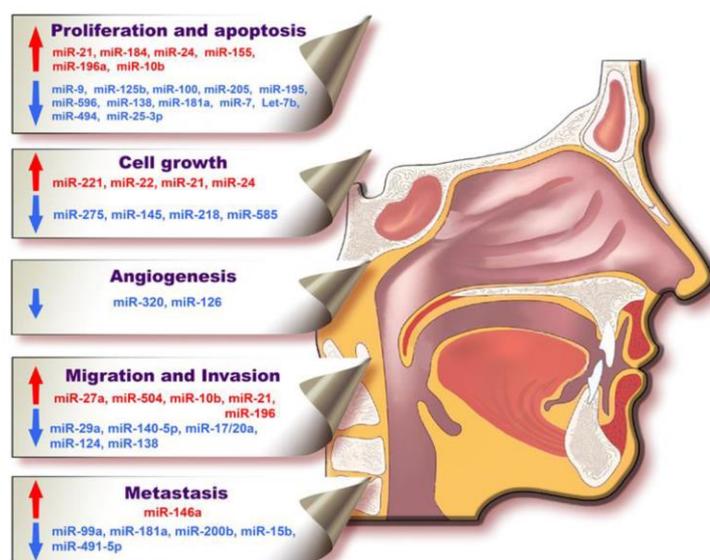


Fig. X. MiRNAs involucrados en las características del cáncer oral (12)

## **MiRNAs involucrados en la proliferación y apoptosis en cáncer oral**

Se descubrieron un gran número de MiRNAs como participantes clave en la tumorigénesis, actuando como supresores de tumores o como oncogenes (oncomiRs) (12).

La expresión de miRNAs es generalmente mayor en las células normales que en las células cancerosas poco diferenciadas, lo que demuestra que la expresión de miRNA está estrechamente relacionada con la diferenciación celular (12).

La angiogénesis, una de las principales estrategias de supervivencia desarrolladas por las células cancerosas, también se mantiene a través de alteraciones del proceso de transcripción de miRNA (12).

Las células cancerosas muestran su "lado oscuro" cuando comienzan a invadir el tejido circundante y migran a sitios distantes, cambiando también su perfilador de miRNA (12).

## **ARN circulares**

Los RNA circulares (circRNAs) son círculos de ncRNA sin cola poliadenilada en 5', que tienen un enlace entre los extremos 3' y 5', para formar un bucle continuo cerrado covalentemente. Se transcriben como mRNAs, pero en los pasos posteriores se procesan de manera diferente, a través de mecanismos alternativos, como el empalme inverso por la ARN polimerasa II, como forma *cis* o *trans*. (12).

## 6. OBJETIVO

Explicar cómo desde los mecanismos epigenéticos, con la presencia de ciertas proteínas y algunos ARNs, se encuentran presentes en los ameloblastomas, desde el comienzo de la lesión.

## 7. DISCUSIÓN

Conrad H. Waddington definió el término epigenética como es estudio de todo lo que conlleva el programa genético del desarrollo. Posteriormente Griffith y Mahler plantearon que la metilación tendría un papel relevante en la memoria de largo plazo del cerebro.

Posteriormente para su clasificación Bland-Sutton propusieron su clasificación fundamentada en las células del germen dentario donde se origina el tumor y en la que incluyó los quistes y los tumores. Luego Thoma y Goldman clasificaron en tumores ontogénicos se dividían en tumores de origen ectodérmico mesodérmico y mixto. Finalmente, Pindborg y Clausen en 1958 hicieron su clasificación basada en el efecto inductor de un tejido dentario. Por último en el año 2000 la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer realiza una clasificación de tumores en cabeza y cuello y esta sufre su última modificación en 2017 siendo la que nos rige actualmente.

Mager y Bartolomei nos define la epigenética como la regulación génica mediada por modificaciones de la estructura de la cromatina y las divide en tres mecanismos epigenéticos: metilación de ADN, modificación de histonas Y ARN no codificantes.

Encontramos que la contribución genética al cáncer está relacionada principalmente con mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores, que provocan ganancia o pérdida de función y alteración de la expresión génica.

## 8. CONCLUSIONES

Se identificó la presencia de microARN's y proteínas, tanto modificadoras de histonas y en la metilación de ADN, en los ameloblastomas tanto unicuísticos, periféricos y metastátizantes, y que se puede realizar una detección oportuna basándonos en la epigenética.

## 9. REFERENCIAS

1. Delgado Coello BA. ¿Qué es la epigenética? Ciencia - Academia Mexicana de Ciencias [Internet]. 2011 [citado el 8 de abril de 2022];62(1):73–82. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/es/revista/ciencia-academia-mexicana-de-ciencias/articulo/que-es-la-epigenetica>
2. Bedregal P, Shand B, Santos MJ, Ventura-Juncá P. Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano [Internet]. Conicyt.cl. [citado el 21 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v138n3/art18.pdf>
3. Feria OH, Acuña JGS. Neoplasias odontogénicas benignas. Investigaciones Medicoquirúrgicas [Internet]. 2020 [citado el 8 de abril de 2022];12(2). Disponible en: <http://www.revcimeq.sld.cu/index.php/imq/article/view/641/688>
4. Santos E-S, Rodrigues-Fernandes C-I, Cabral J-C, Fonseca F-P, Leme A-F-P. Epigenetic alterations in ameloblastomas: A literature review. J Clin Exp Dent [Internet]. 2021;13(3):e295–302. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4317/jced.56191>
5. Setián-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 [Internet]. 2017;12(10):e0186841. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0186841>
6. Soluk-tekkesin M, Wright JM. The world health organization classification of odontogenic lesions: a summary of the changes of the 2017 (4th) edition. Turk Patoloji Derg [Internet]. 2013; Disponible en: [http://www.turkjpath.org/pdf/pdf\\_TPD\\_1847.pdf](http://www.turkjpath.org/pdf/pdf_TPD_1847.pdf)
  7. Abrahamz F, Rivera ;, Fleischmacher A. Expression of ki-67, p53, p16 and bcl-2 in Ameloblastomas [Internet]. Org.bo. [citado el 18 de febrero de 2022]. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/pdf/rccm/v18n2/v18n2\\_a04.pdf](http://www.scielo.org.bo/pdf/rccm/v18n2/v18n2_a04.pdf)
  8. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 9. Francia. International Agency of Research on Cancer; 2017
  9. Briend MS, Fortin PL, Morales SD, Alsina AE, Vallejos JM. Patología molecular de los ameloblastomas. Rev Fac Odontol UNNE [Internet]. 2013 [citado el 8 de abril de 2022];6(2):51. Disponible en: <https://revistas.unne.edu.ar/index.php/rfo/article/view/1649>
  10. Davanian H, Balasiddaiah A, Heymann R, Sundström M, Redenström P, Silfverberg M, et al. Ameloblastoma RNA profiling uncovers a distinct non-coding RNA signature. Oncotarget [Internet]. 2017 [citado el 16 de febrero de 2022];8(3):4530–42. Disponible en: <https://www.oncotarget.com/article/13889/text/>
  11. Sandoval-Basilio J, González-González R, Bologna-Molina R, Isiordia-Espinoza M, Leija-Montoya G, Alcaraz-Estrada SL, et al. Epigenetic mechanisms in odontogenic tumors: A literature review. Arch Oral Biol [Internet]. 2017;87:211–7. Disponible en: <https://pdf.sciencedirectassets.com/271218/1-s2.0-S0003996917X00137/1-s2.0-S0003996917304120/main.pdf?X-Amz-Security-Token=IQoJb3JpZ2luX2VjEH0aCXVzLWVhc3QtMSJHMEUCIQDJOH6%2Bo6TIDcNICNEcpH%2BnfKSjj9r5OQdKv%2FMbX8T4>

KwIgzDdkRk2ofgbNng49wJ0fbyRS8kFUHHCMjSLHx1b4KI8qg  
wQIxf%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2FARAEGgwwN  
TkwMDM1NDY4NjUiDFG2MUv4pkbzP8idQsrXA04KfnmSPC1f  
zJZC0apNB47Iw9pGwyB3jFCorTkBo3xBmSaw51Kyly%2F85IF7a  
PEQSgnx2VgjEcxcnJUqtYtf0eXl9VuiW1473jGngW04j%2FP8KaC  
eh3jmofVXksBeaVon3n1%2F17wmb42C4iOnsHex51jtuQsVpXzB0  
Wz%2FheMi%2BM3FTXwUTCdsvWHUFLpxyj3WU8iryF3RKA  
cWEOnhvCwRjLA9rAYejERLptRWAewi5LkX91I6lDHw996ObA  
%2B16nvwZouWN9h2XEcpC7a0vjcdOXa8u975S%2FaLT8ra3Xjb  
ypA9kdQ1QXyHsGk6n%2F%2FQ0w069PsQecj54rq1p6ubBEp0D8  
uAbWzzwwTVIiEnnmNK%2BX%2F7jeH%2Bgnd4a0HXF%2Bd%  
2BYCZ9ryAkcrNEZDN2UXr5GsrVMA3Fet91u0FFZn0P5%2Br%2  
Bfygj4IMywwIweoUMoQ4%2BKniPNVYxVBPDmN09%2Bfvz2  
OZ39K%2FiJCMYUazSxcruh4EZfVwnf56iqnkwuwC9DuYIpQsrP  
NiZpc1jFDh1zgIDcgw8wg20uSfFaI%2Bfm03sZhAEG2QTorMeII8  
NHII5CwMKRBHSjVxVsvjS1OigGUjphD4EmqHkInIbXHFc77A5  
nmznJWm0C1P0ueEDDTs7WQBjqlAc6ZHiIKL%2FZ9YyLWgd8b  
Yuj54cyHY%2FHFFOT%2FYukN%2BoC%2BwoJOmBYSO8mVj  
ewh%2FqtlQ%2B1fGLATiB7tuazvJdJyZivOe9vpGo1T%2BI9pvW  
Le5%2FeaHOKHTw1n45u3yB%2Bb5OWfiyLZ2zwtDtr9NYf7has  
Sr9YsmUNy4Va90Icj75JePbyK25b1u9pg2RhotZFAwaxEa2obvfXe  
G4agSaH%2BvlMnoJ7fDRcQw%3D%3D&X-Amz-  
Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-  
Date=20220216T205446Z&X-Amz-SignedHeaders=host&X-Amz-  
Expires=300&X-Amz-  
Credential=ASIAQ3PHCVTYQTC2FTKK%2F20220216%2Fus-  
east-1%2Fs3%2Faws4\_request&X-Amz-  
Signature=8bcb6f3efd19bf3a87fc5e025285393332fd48efcd5144167  
c2c3d3cee4d3e45&hash=1e73ddc765d9b0f6930f0a91aaef7b27f179  
e9ac6075c7fef49b4ac403da6890&host=68042c943591013ac2b2430  
a89b270f6af2c76d8dfd086a07176afe7c76c2c61&pii=S0003996917  
304120&tid=spdf-a11520bd-1aae-43be-9f33-

03ad588ae595&sid=dbeda514180a7547c31905699432b038707agxr  
qa&type=client&ua=570505570104510403&rr=6de9ac4dacad20bd8

12. Irimie A, Braicu C, Sonea L, Zimta A, Cojocneanu-Petric R, Tonchev K, et al. A looking-glass of non-coding RNAs in oral cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 [citado el 16 de febrero de 2022];18(12):2620. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/12/2620/htm>