



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO DE QUERATOQUISTE
ODONTOGÉNICO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA BUCAL

P R E S E N T A:

ITZEL LEGORRETA VILLEGAS

TUTOR: Mtra. CARLA MONSERRAT RAMIREZ MARTINEZ

ASESOR: Dr. LUIS FERNANDO JACINTO ALEMAN

MÉXICO, Cd. Mx.

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Índice

Resumen	3
Abstrac	4
Introducción	5
Objetivo	6
Materiales Y Métodos	7
Resultados	9
Discusión	12
Conclusión	15
Anexos	16
Referencias	19

Resumen

El queratoquiste odontogénico (QQO) es una lesión intraósea quística benigna caracterizada por un revestimiento epitelial escamoso estratificado paraqueratinizado con células basales empalizadas. Representa el 10-12% de los quistes odontogénicos y es el tercer quiste más común de maxila y mandíbula. Su reciente reclasificación como quiste ha reafirmado la controversia e interés en la investigación de su patogénesis. **Objetivo:** Determinar qué genes son clave para la patogénesis de los queratoquistes odontogénicos. **Materiales y métodos:** El conjunto de datos GEO en la hoja GSE38494 sobre queratoquiste odontogénico se analizó utilizando GEOR2. El enriquecimiento funcional y el análisis de la vías de señalización se realizó mediante la plataforma DAVID. La red de interacciones proteína-proteína (IPP) se construyó mediante el software STRING. Para determinarlos genes agrupados representativos de la red IPP se empleó el programa Cytoscape-MCODE. **Resultados:** Se identificó un total de 751 genes diferencialmente expresados. La red PPI mostró 8 nodos principales que fueron examinados y los genes relevantes fueron CTGF, DCN, ELN, FN1, LAMA4, LUM, MMP2, THSB1, THSB2, TIMP3, VCAN. **Conclusión:** Los principales genes observados están relacionados con la adhesión y modulación a la matriz extracelular (FN1, LAMA4, THSB1, THSB2, VCAN, MMP2 y TIMP3), así como con la proliferación epitelial y remodelación de la cápsula quística (DCN, ELN, LUM y CTGF). Para validar estos resultados, es necesario verificar su expresión en una población independiente de QQO asociando su expresión con variables clínicas que nos ayuden a entender mejor su patogénesis.

Palabras clave: queratoquiste odontogénico, bioinformática, adhesión celular, proliferación epitelial

Abstract

Odontogenic keratocyst (OK) is a benign intraosseous cystic lesion characterized by a parakeratinized stratified squamous epithelial lining with palisade basal cells. It represents 10-12% of odontogenic cysts and is the third most common cyst of the maxilla and mandible. Its recent reclassification as a cyst has reaffirmed the controversy and interest in investigating its pathogenesis. **Objective:** To determine which genes are key to the pathogenesis of odontogenic keratocysts through bioinformatic analysis. **Materials and methods:** The GEO data set on sheet GSE38494 on OK was analyzed using GEOR2. Functional enrichment and signaling pathway analysis was performed using the DAVID platform. The protein-protein interaction (PPI) network was constructed using the STRING software. To determine the representative clustered genes of the PPI network, the Cytoscape-MCODE program was used. **Results:** A total of 751 differentially expressed genes were identified. The PPI network showed 8 main nodes that were examined, and the relevant genes were CTGF, DCN, ELN, FN1, LAMA4, LUM, MMP2, THSB1, THSB2, TIMP3, VCAN. **Conclusion:** The main genes observed are related to adhesion and modulation to the extracellular matrix (FN1, LAMA4, THSB1, THSB2, VCAN, MMP2 and TIMP3), as well as epithelial proliferation and remodeling of the cystic capsule (DCN, ELN, LUM and CTGF). To validate these results, it is necessary to verify its expression in a KO-independent population, associating its expression with clinical variables that help us better understand its pathogenesis.

Keywords: odontogenic keratocyst, bioinformatics, cell adhesion, epithelial proliferation.

Introducción

El queratoquiste odontogénico (QQO) se define como un quiste de origen odontogénico caracterizado por un revestimiento de epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado con células basales hiper Cromáticas en empalizada.(1) El QQO fue descrito por primera vez en 1876; nombrado por Phillipsen en 1956, quien lo asocio con la tendencia de recurrir.(2,3) En la primera y segunda edición de la clasificación de tumores de cabeza y cuello de la OMS, caracterizaron al queratoquiste odontogénico como quiste del desarrollo. En la tercera edición, publicada en 2015, la designación cambió de quiste del desarrollo a neoplasia odontogénica benigna, y el nombre queratoquiste fue reemplazado por tumor odontogénico queratoquístico, debido a su comportamiento agresivo, su alta recurrencia y mutaciones en el gen PTCH. (4) En Enero de 2017, la OMS reclasifico al QQO como quiste odontogénico ya que muchos artículos mostraron que la mutación del gen PTCH podría encontrarse en lesiones no neoplásicas, incluyendo quistes dentígeros.(5,6)

Esta lesión surge de los remanentes del epitelio de la lámina dental, presencia de quiste satélite, características que se relacionan con su patrón de recurrencia, y como ya se mencionó mutaciones en el gen PTCH. (7) Los QQO que se originan en la mandíbula se presentan frecuentemente en el ángulo y rama.(8) Son lesiones intraóseas benignas, que representan aproximadamente el 10% de los quistes mandibulares. Radiográficamente, su patrón típico se presenta como una zona radiolúcida, bien definida, unilocular o multilocular, con márgenes bien corticalizados.(2) Aunque los QQO pueden ser considerados como benignos, se caracterizan por un comportamiento agresivo con una tasa de recurrencia del 0 al 62% .(9)

Histológicamente, está constituido por una luz quística, la cual contienen queratina descamada, con un revestimiento de epitelio escamoso

paraqueratinizado, con un espesor de 5 a 10 capas de células, la capa basal se presenta como células cubicas o columnares en empalizada, con polarización del núcleo y la superficie de paraqueratina es típicamente ondulada. (Fig. 1) (3, 8)

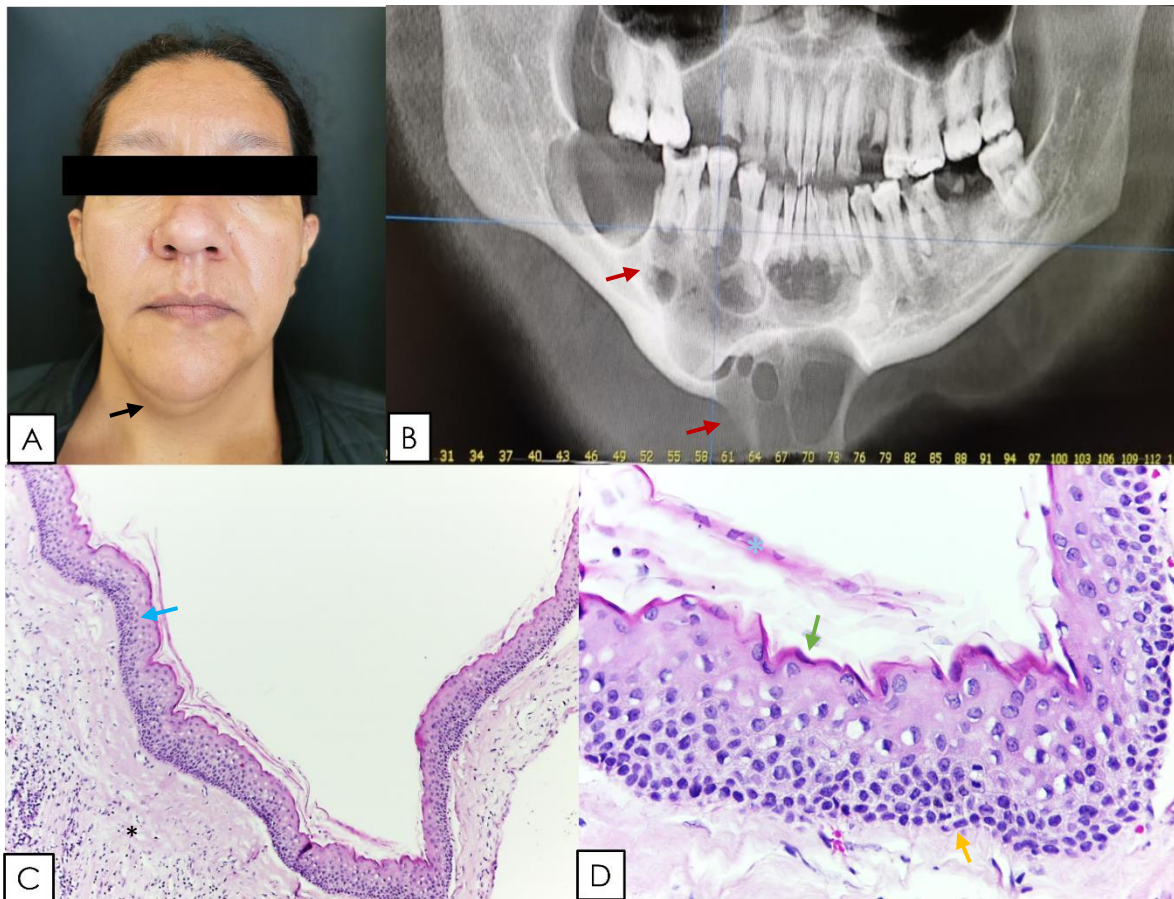


Figura 1. A) Fotografía clínica con evidencia de aumento de volumen en región submandibular (→). B) Tomografía computarizada con lesión radiolúcida multilocular en cuerpo de la mandíbula con expansión de corticales (→). C) fotomicrografía teñida con H&E 10x que presenta lesión quística con revestimiento epitelial (→), y cápsula de tejido conjuntivo (*). D) Fotomicrografía con H&E 40x Epitelio escamoso estratificado, con células cubicas en la capa basal dispuestas en empalizada(→), superficie corrugada paraqueratinizada (→)con áreas de queratina descamada(*). Fuente Directa. Imágenes tomadas del archivo clínico e histopatológico del Departamento de Patología y Medicina Bucal, DEPel, FO, UNAM.

Objetivo

Determinar qué genes son clave para la patogénesis de los queratoquistes odontogénicos a través del análisis bioinformático.

Materiales y Métodos

NCBI-GEO se considera una base de datos pública y gratuita de microarreglos/perfiles genéticos, de la cual se obtuvo el perfil de expresión génica GSE38494, para su análisis comparativo de QO (n=12) contra encía normal como grupo control (n=2).

Se aplicó el análisis GEO2R aplicando la prueba Benjamini & Hochberg para determinar la False discovery rate (FDR) considerando como punto de corte $p < 0.05$ como significativo. De la lista de genes obtenidas se seleccionó únicamente aquellos con cambio logarítmico de veces cambio (*Fold changes*, FC) ≥ 2 y con una $p < 0.05$.

Enriquecimiento GO y KEGG

La lista de genes sobrerregulados resultante fue sometida a su análisis de enriquecimiento en la plataforma DAVID 6.8, disponible en línea: <https://david.ncifcrf.gov>. (10) Donde se realizó el análisis de enriquecimiento mediante la ontología de genes (GO) y la enciclopedia de genes y genomas de Kyoto (KEGG), considerándose el proceso biológico (PB), la función molecular (FM) y componente celular (CC), así como las vías de señalización relacionadas. Tanto para GO como KEGG se consideró solo criterios con una $p < 0.05$.

Interacción proteína-proteína (IPP)

Para determinar las interacciones proteína-proteína (IPP) se empleó la herramienta de búsqueda para la recuperación de genes que interactúan entre sí (STRING) versión 11.0, <http://string-db.org/> (11). El listado de interacciones fue insertado en el software Cytoscape para analizar la

interacción combinada de > 0.4 (<http://cytoscape.org>). Finalmente, se utilizó la detección complementaria de complejos moleculares (MCODE) para seleccionar el módulo de agrupación más significativo en las redes de IPP con la puntuación MCODE $>$, corte de grado = 2, corte de puntuación de nodo = 0.2, k-core 2 y profundidad máxima = 100. Del listado resultante se seleccionaron únicamente los genes agrupados, con un MCODE score > 9 .

Post-enriquecimiento funcional de genes candidatos

La lista de genes resultantes del análisis MCODE fueron sometidos a la plataforma Metascape (<http://metascape.org>) para la determinación del enriquecimiento por medio de entrecruzamiento de listas de genes disponibles en: KEGG Pathway, GO Biological Processes, Reactome Gene Sets, Canonical Pathways, Cell Type Signatures, CORUM, TRRUST, DisGeNET, PaGenBase, Transcription Factor Targets, WikiPathways, PANTHER Pathway y COVID (12).

Resultados

Un total de 2313 genes fueron analizados, observando que 470 genes presentaron una sobreexpresión en el correspondientes a $FC \geq 2$ (Fig. 2).

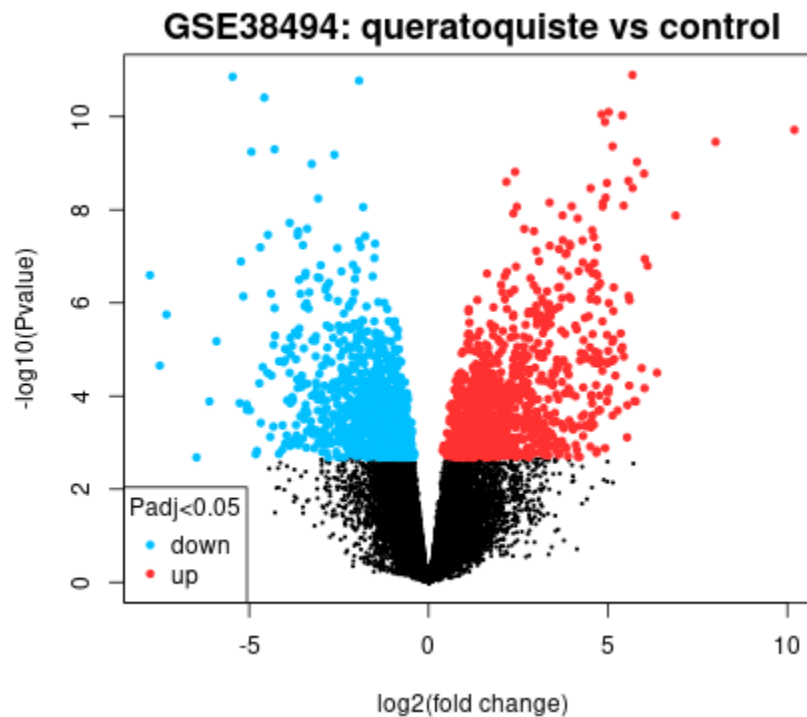


Figura 2. Gráfica de volcán representado la diferencia de genes sobre regulados (rojo) contra los infra regulados (azul) en el QGO respecto al control.

Enriquecimiento GO y KEGG

El análisis de enriquecimiento a través de GO mostro criterios significativos para procesos biológicos (BP) tales como proceso catabólico del colágeno, axonogénesis y proceso metabólico de glucosaminoglicanos, entre otros. Respecto a funciones moleculares (MF) se reportó significancia en mecanismos relacionados con la unión del factor de crecimiento derivado de plaquetas, la unión de proteína Wnt y actividad del receptor activado por Wnt; mientras los componentes celulares (CC) con mayor afluencia u actividad fueron la luz del retículo endoplásmico, luz de Golgi y la

estructuración del trímero de colágeno (Tabla 1). Los criterios principales de señalización y procesos a través del análisis de KEGG fueron los relacionados con digestión y absorción de proteínas, interacción ECM-receptor, adhesión focal, vía de señalización de PI3K-Akt y Guía de axón (Tabla 2). El listado total de genes asociados (n=120) con todos los criterios KEGG fueron analizados para determinar su IPP.

Red de IPP y análisis modular

La red de IPP nos mostró la complejidad del proceso de interacción entre los 120 genes (Fig. 3), por lo cual se empleó el programa Cytoscape con la aplicación MCODE para determinar su asociación/agrupación modular entre los genes significativos obteniendo una total de 64 genes. Al fijar el umbral de corte, 27 genes fueron considerados como los más representativos en la patogénesis molecular del QOQ (Tabla 3).

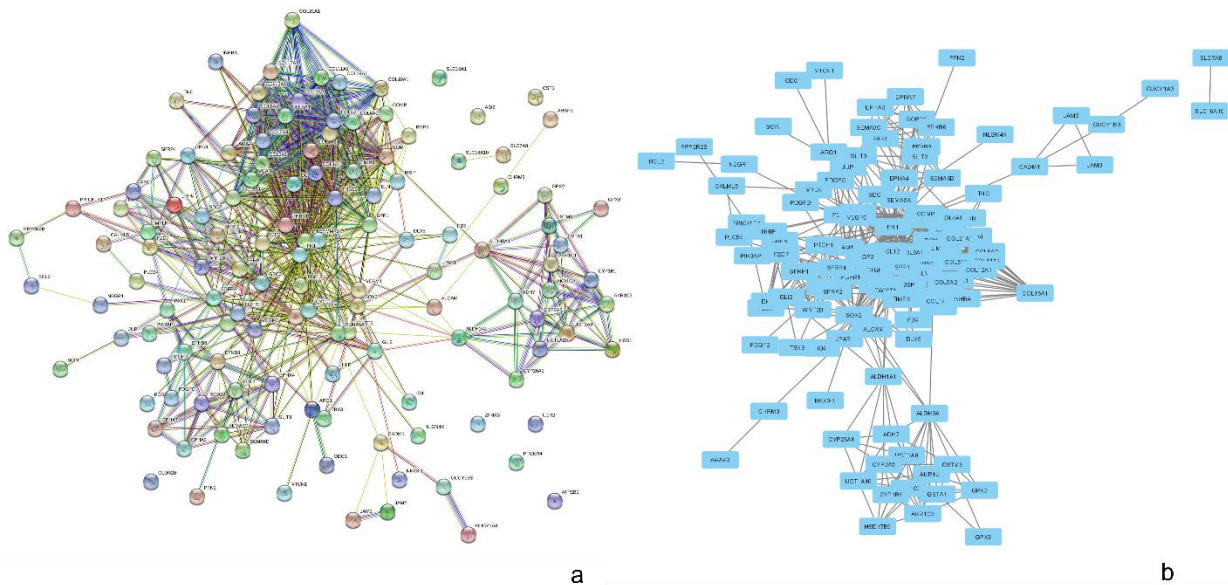


Figura 3. Red de interacciones Proteína-Proteína (a) y análisis Cytoscape (b).

Post-enriquecimiento funcional de genes candidatos

Los 27 genes >9 MCODE score al ser sometidos a la plataforma Metascape indicaron una fuerte asociación con el núcleo Matrisoma, degradación de matriz extracelular y vía de señalización relacionada con integrina 1. Adicionalmente el análisis cruzado para determinar asociaciones con enfermedades genéticas humanas el principal trastorno relacionado fue con aneurismas o disecciones aórticas (Fig. 4)

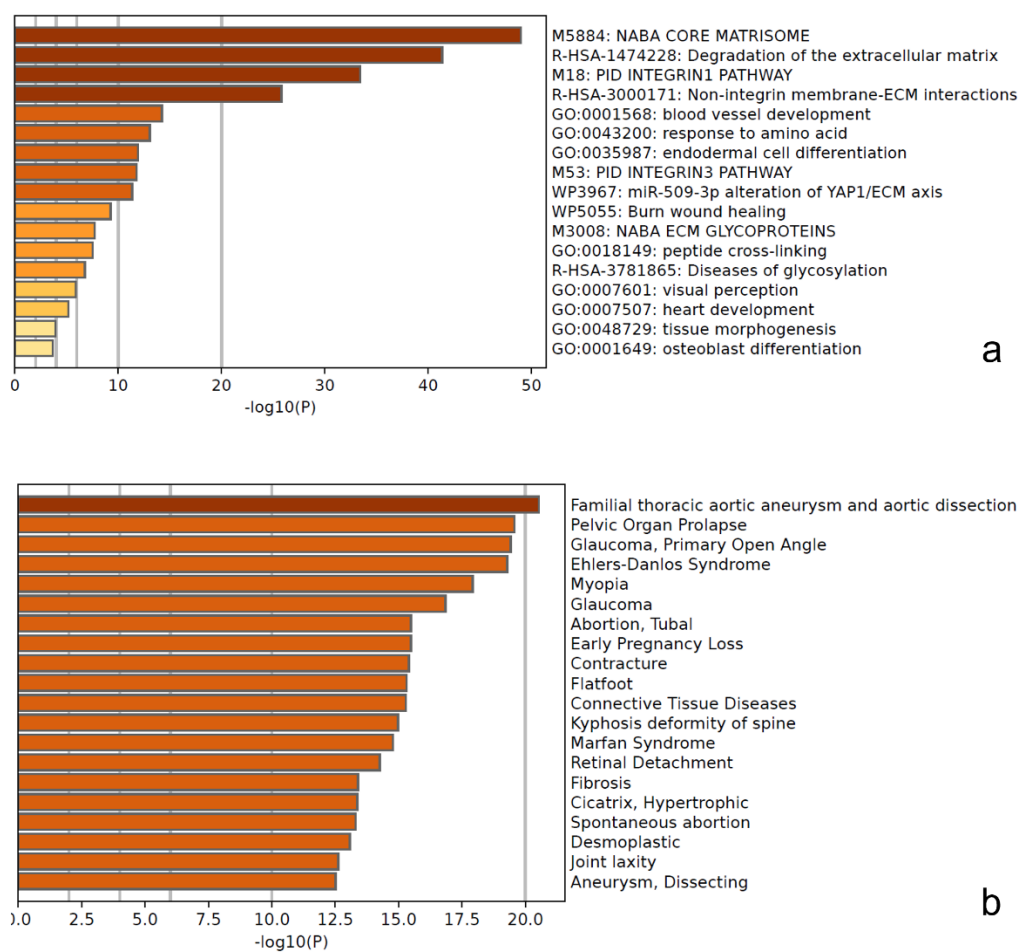


Figura 4. Análisis postenriquecimiento vía metascape. a) vinculación con funciones fisiológicas en base al entrecruzamiento de anotaciones génicas, b) vinculación con DigGenNet para determinar su asociación con enfermedades genéticas humanas

Discusión

Dentro de los genes expresados encontramos a la decorina la cual está relacionada con la regulación de la MEC, formando fibras de colágena, unión con los factores de crecimiento, inhibición de los procesos de calcificación y procesos neoplásicos; Modolo, et al. mencionan en su estudio que la decorina actúa como modulador negativo en el crecimiento neoplásico; así mismo demuestran la interacción con Colágena tipo I y IV las cuales están presentes en el estroma neoplásico mostrando una función estructural. (13)

La fibronectina es una glicoproteína dimérica soluble en el plasma; participa en los procesos de adhesión y migración celular, incluyendo la embriogénesis. Poomsawat et. refiere que la fuerte intensidad de la expresión de fibronectina que se encuentra en la cápsula del queratoquiste odontogénico es el responsable del comportamiento agresivo. (14) y De Oliveira, et al, menciona que la relación entre epitelio-mesenquimal del queratoquiste puede propiciar un ambiente favorable para la proliferación epitelial. (15)

Las metaloproteinasas son enzimas dependientes de zinc capaces de escindir componentes de la matriz extracelular y moléculas involucradas en la transducción de señales. Kuźniarz et al. Refiere que en un estudio genético se demostró que los polimorfismos del gen MMP2 pueden estar involucrados en el aumento de la agresividad de los queratoquistes odontogénicos. (16)

El versicano (VCAN) es un componente principal de la matriz extracelular, el cual está implicado en la adhesión, proliferación, migración, y angiogénesis celular; también puede contribuir a la construcción tanto del epitelio escamoso como de los tejidos mesenquimales. Batista et al. menciona que la degradación de VCAN por ADAMTS-1 en un ambiente inflamatorio podría

liberar fragmentos bioactivos, activar el EGFR y provocar la proliferación de los restos epiteliales de Malassez; por lo tanto, la expresión de VCAN puede estar asociado en cierta medida con el desarrollo de quistes odontogénicos, que se originan a partir de tejidos embrionarios del órgano dentario. (17)

El inhibidor de la metalopeptidasa 3 (TIMP3), pertenece a la familia de genes inhibidores de las metaloproteinasas. La expresión de este gen se induce en respuesta a la estimulación mitogénica y esta proteína contiene el dominio de netrina que se localiza en la MEC. Prosdocimi et al. especula que TIMP-3 podría expresarse por inducción de TGF- β y actuar sobre la inhibición de MMP-2, MMP-7, MMP-9 y MMP-14 para prevenir el exceso de degradación de ECM y evitar la expansión y progresión tumoral. (18)

La laminina es una glicoproteína de la matriz extracelular, se ha implicado en una amplia variedad de procesos biológicos que incluyen la adhesión celular, la diferenciación, la señalización, el crecimiento de neuritas y metástasis. Pomsawat et al. Refieren que es posible que la laminina en los restos odontogénicos influya en la actividad de la proliferación hacia el potencial tumoral. Laminina 1 puede actuar como un quimioatrayente de células estromales y vasculares y modular las interacciones epitelial-mesenquimales lo que conduce a señales de crecimiento de células epiteliales. (19)

Lumican (LUM) es el principal proteoglicano perteneciente a la familia de proteoglicanos ricos en leucina que se distribuye en matriz de colágeno intersticial por todo el cuerpo. Panagopoulos menciona que LUM está involucrado en la progresión del tumor, la angiogénesis y la metástasis. (20)

La elastina (ELN), son proteínas de la matriz extracelular responsables de la integridad estructural y la función de los tejidos; la cual les otorga sus propiedades de elasticidad. Se han observado niveles anormales de ELN en muchas enfermedades fibróticas, incluidas la fibrosis renal, pulmonar y

hepática. Existen estudios que han demostrado que la fibrosis es un factor que contribuye al desarrollo del cáncer. La ELN es un componente clave de la familia ECM y juega un papel fundamental en las propiedades de elasticidad en los tejidos blandos y puede contribuir a la formación de tumores. (21)

El factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGD) es un miembro de la superfamilia de glicoproteínas CCN. Se ha encontrado que la proteína media en la patogenia de la fibrosis de órganos, la aterosclerosis cardiaca y la enfermedad fibrótica de la piel. Feng zhao et al, mencionan en su estudio que el papel que juega CTGF en los cánceres del sistema digestivo es diverso y específico del tumor. Mientras que los resultados que obtuvieron indicaron que la expresión elevada de CTGF tiene un impacto significativamente desfavorable en la supervivencia general y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con carcinoma hepatocelular. Los pacientes con carcinoma hepatocelular con altos niveles de CTGF tenían más probabilidades de tener múltiples tumores e invasión vascular. (22)

La trombospondina (THSB) cumple funciones importantes en numerosos procesos físicos y patológicos, como la diferenciación celular, la proliferación, la migración, la apoptosis de fibroblastos, la homeostasis vascular, la inmunidad y la cicatrización de heridas, así como el metabolismo de la glucosa y la insulina. THBS se ha asociado durante mucho tiempo con la regulación de la angiogénesis y el cáncer mediante la regulación de múltiples procesos fisiológicos que determinan el crecimiento y la propagación del cáncer (angiogénesis, inflamación, cambios metabólicos y otras propiedades de la MEC); y se ha estudiado principalmente centrándose en el desarrollo y la metástasis en varios tipos

de cáncer, incluido el cáncer colorrectal, como factor anti angiogénico en el microambiente tumoral. (23)

Conclusión

Considerando los resultados anteriores podríamos concluir que los genes FN1, LAMA4, THSB1, THSB2, VCAN, MMP2, TIMP3 están relacionados con la adhesión y la modulación de la matriz extracelular; mientras que DCN, ELN, LUM, CTGF con la proliferación epitelial y la remodelación de cápsula. Por lo cual las funciones de adhesión, modulación de la matriz extracelular, remodelación de la capsula y proliferación epitelial, son las características más relevantes en la patogénesis del queratoquiste. Para validar estos resultados, es necesario verificar su expresión en una población independiente y asociarlos con variables clínicas.

Tabla 1. Top 10 de criterios GO respecto al enriquecimiento génico del QGO

Criterio	Termino	Conteo	Valor P	FDR
GO				
BP	GO:0030574~collagen catabolic process	21	4.97E-16	3.80E-13
BP	GO:0007409~axonogenesis	12	1.09E-04	0.00996548
BP	GO:0030203~glycosaminoglycan metabolic process	7	1.42E-04	0.012049746
BP	GO:0035385~Roundabout signaling pathway	5	2.70E-04	0.018743199
BP	GO:0048846~axon extension involved in axon guidance	5	2.70E-04	0.018743199
BP	GO:0042340~keratan sulfate catabolic process	5	2.70E-04	0.018743199
BP	GO:0035385~Roundabout signaling pathway	5	2.70E-04	0.018743199
BP	GO:0050919~negative chemotaxis	7	3.56E-04	0.022064453
BP	GO:0050770~regulation of axonogenesis	6	4.07E-04	0.024537594
BP	GO:0000122~negative regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	37	8.09E-04	0.041230716
CC	GO:0005788~endoplasmic reticulum lumen	29	4.64E-13	2.17E-11
CC	GO:0005581~collagen trimer	21	5.18E-13	2.17E-11
CC	GO:0005796~Golgi lumen	15	3.40E-07	1.11E-05
CC	GO:0043202~lysosomal lumen	11	1.08E-04	0.002629563
CC	GO:0031090~organelle membrane	7	0.032122844	0.270018867
MF	GO:0048407~platelet-derived growth factor binding	6	5.68E-06	4.41E-04
MF	GO:0017147~Wnt-protein binding	8	1.50E-05	0.001036486
MF	GO:0042813~Wnt-activated receptor activity	7	1.94E-05	0.00120565
MF	GO:0048495~Roundabout binding	5	5.94E-05	0.003355932
MF	GO:0001077~transcriptional activator activity, RNA polymerase II core promoter proximal region sequence-specific binding	16	0.001953873	0.066364218
MF	GO:0047086~ketosteroid monooxygenase activity	3	0.002145204	0.066364218
MF	GO:0004860~protein kinase inhibitor activity	7	0.002674237	0.075486414
MF	GO:0018636~phenanthrene 9,10-monooxygenase activity	3	0.004213647	0.100641336
MF	GO:0047115~trans-1,2-dihydrobenzene-1,2-diol dehydrogenase activity	3	0.004213647	0.100641336
MF	GO:0045499~chemorepellent activity	5	0.005633525	0.129571077

Tabla 2. Top 10 de criterios KEGG respecto al enriquecimiento génico de vías de señalización del QQQ

Termino	Conteo	Valor P	Genes	FDR
Protein digestion and absorption	21	1.30E-12	COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL4A1, COL4A2, COL5A1, COL5A2, COL6A1, COL6A2, COL6A3, COL10A1, COL11A1, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL18A1, COL21A1, ELN, SLC15A1, SLC16A10, SLC7A8	2.42E-10
ECM-receptor interaction	19	9.75E-11	COMP, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL4A1, COL4A2, COL5A1, COL5A2, COL6A1, COL6A2, COL6A3, COL11A1, FN1, IBSP, LAMA4, SPP1, TNC, THBS1, THBS2	9.11E-09
Focal adhesion	25	1.62E-08	BCL2, COMP, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL4A1, COL4A2, COL5A1, COL5A2, COL6A1, COL6A2, COL11A1, FN1, IBSP, LAMA4, MYLK, PAK1, PDGFC, PDGFD, SPP1, TNC, THBS1, THBS2, VEGFC	1.01E-06
PI3K-Akt signaling pathway	30	7.01E-07	BCL2, COMP, F2R, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL4A1, COL4A2, COL5A1, COL5A2, COL6A1, COL6A2, COL6A3, COL11A1, FGF13, FGFR1, FGFR2, FN1, IBSP, LAMA4, LPAR1, PIK3AP1, PDGFC, PDGFD, PPP2R2B, SPP1, TNC, THBS1, THBS2, VEGFC	3.28E-05
Axon guidance	13	5.33E-04	CXCL12, EPHA3, EPHA4, EPHA7, EPHB6, EFNB3, PAK1, ROBO2, SEMA3C, SEMA5A, SEMA6D, SLIT2, SLIT3	0.01423077
Proteoglycans in cancer	16	0.00130241	TIMP3, WNT2B, DCN, FGFR1, FN1, FZD3, FZD7, GPC3, IGF2, LUM, MMP2, PAK1, PTCH1, SDC2, THBS1, TWIST1	0.03044375
Pathways in cancer	24	0.00228486	BCL2, CXCL12, GLI2, NKX3-1, WNT2B, F2R, CLO4A1, COL4A2, FGF13, FGFR1, FGFR2, FN1, FZD3, FZD7, HHIP, JUP, LAMA4, LEF1, LPAR1, MMP2, PTCH1, PLCB4, PTGER4, VEGFC	0.04272692

Tabla 3. Listado de genes MCODE agrupados

Categoría	Genes
Genes con MCODE score < 9	COMP, IBSP, SOX2, WNT2B, SFRP2, LRP6, LEF1, FZD7, GPC4, SFRP4, DKK2, SFRP1, FZD3, EPHA7, EPHA3, ROBO2, UGT1A8, CYP1B1, AKR1C1, HSD17B2, EPHA4, FGFR1, AKR1C3, TWIST1, GPX2, EFNB3, EPHB6, SEMA3C, SEMA6D, SLIT3, SLIT2, CYP26A1, ALDH1A1, UGT1A10, CADM1, JAM3, JAM2
Genes con MCODE score > 9	COL12A1, COL11A1, COL4A2, COL6A2, THBS2, COL5A1, COL6A1, COL14A1, FN1, TIMP3, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL4A1, DCN, MMP2, COL6A3, COL18A1, COL15A1, COL5A2, THBS1, ELN, CTGF, LAMA4, LUM, VCAN, COL10A1.

Referencias

1. El-naggar A., Chan J., Grandis J., Takata T., Slootweg P. WHO classification of head and neck tumours. 4 edition. France: IARC. 2017.
2. Ram H, Mohammad S, Husain N, Gupta S, Kumar A. Bilateral Odontogenic Keratocyst of the Mandible. *J Maxillofac Oral Surg.* 2014;13(3):341–5. DOI: 10.1007/s12663-010-0109-5
3. Priya K, Karthikeyan P, Nirmal Coumare V. Odontogenic Keratocyst: A Case Series of five Patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;66(1):17–21. DOI: 10.1007/s12070-012-0544-3
4. Portes J, Cunha KSG, da Silva LE, da Silva AKF, Conde DC, Silva Junior A. Computerized Evaluation of the Immunoexpression of Ki-67 Protein in Odontogenic Keratocyst and Dentigerous Cyst. *Head Neck Pathol.* 2020;14(3):598–605. DOI:10.1007/s12105-019-01077-3
5. Kitisubkanchana J, Reduwan NH, Poomsawat S, Pornprasertsuk-Damrongsri S, Wongchuensoontorn C. Odontogenic keratocyst and ameloblastoma: radiographic evaluation. *Oral Radiol.* 2021;37(1):55–65. DOI:10.1007/s11282-020-00425-2
6. Patiño-paul AG. Queratoquiste odontogénico recorrente en paciente con síndrome de Gorlin-Goltz. *Rev. Estomatol. Herediana.* 2020;30(1):53–62. DOI:10.20453/reh.v30i1.3741
7. Kammer PV, Mello FW, Rivero ERC. Comparative analysis between developmental and inflammatory odontogenic cysts: retrospective study and literature review. *Oral Maxillofac Surg.* 2020;24(1):73–84. DOI: 10.1007/s10006-019-00816-8
8. Borghesi A, Nardi C, Giannitto C, Tironi A, Maroldi R, Di Bartolomeo F, et al. Odontogenic keratocyst: imaging features of a benign lesion with an aggressive behaviour. *Insights Imaging.* 2018;9(5):883–97. DOI: 10.1007/s13244-018-0644-z
9. de França, G.M., da Silva, L.B.A., Mafra, R.P. et al. Recurrence-free survival and prognostic factors of odontogenic keratocyst: a single-center retrospective cohort. *Eur Arch Otorhinolaryngo.* 2021; 278(4):1223–1231. DOI:10.1007/s00405-020-06229-8
10. DAVID Bioinformatics Resources 6.8 [Internet]. 2021 [consulted 17 September 2021]. Available in: <https://david.ncifcrf.gov/>.
11. STRING [Internet]. 2021 [consulted 17 September 2021]. Available in: <https://string-db.org/>.
12. Metascape [Internet]. 2022 [consultado 18 agosto 2022] Disponible en: <https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>
13. Modolo Filipe, et al. Expression of extracellular matrix proteins in adenomatoid odontogenic tumor. *J Oral Pathol Med.* 2010; 39:230–235. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2009.00846.x
14. Poomsawat, J Punyasingh, W Weerapradist. Expression of basement membrane components in odontogenic cysts. *Oral Diseases.* 2006; 12: 290–296. DOI:10.1111/j.1601-0825.2005.01193.x
15. de Oliveira MD, de Miranda JL, de Amorim RF, de Souza LB, de Almeida Freitas R. Tenascin and fibronectin expression in odontogenic cysts. *J Oral Pathol Med.* 2004; 33(6):354–9. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2004.00212.x.
16. Kuźniarz K, Luchowska-Kocot D, Tomaszewski T, Kurzepa J. Role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the pathological mechanisms

- underlying maxillofacial cystic lesions. *Biomed Rep.* 2021;15(2):65. DOI: 10.3892/br.2021.1441.
17. Batista, N.M.G., de Moraes, A.T.L., Balbinot, K.M. *et al.* Immunohistochemical analysis of ADAMTS-1, versican and pEGFR expressions in periapical granuloma and radicular cyst. *BMC Oral Health.* 2021; 21:102. DOI:10.1186/s12903-021-01462-x
 18. Prosdócimi *et al.* Calcifying Cystic Odontogenic Tumour: immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases, their inhibitors (TIMPs and RECK) and inducer (EMMPRIN) *J Oral Pathol Med.* 2014; 43: 545–553. DOI: 10.1111/jop.12154
 19. Poomsawat S, Punyasingh J, Vejchapipat P. Expression of basement membrane components in odontogenic tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 104 (5):666-75. DOI: 10.1016/j.tripleo.2006.08.025.
 20. Panagopoulos I, Gorunova L, Andersen K, Lobmaier I, Lund-Iversen M, Micci F, Heim S. Fusion of the Lumican (*LUM*) Gene With the Ubiquitin Specific Peptidase 6 (*USP6*) Gene in an Aneurysmal Bone Cyst Carrying a t(12;17)(q21;p13) Chromosome Translocation. *Cancer Genomics Proteomics.* 2020; 17 (5):555-561. DOI: 10.21873/cgp.20211.
 21. Li, J., Xu, X., Jiang, Y. *et al.* Elastin is a key factor of tumor development in colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2020; 20 (1): 217. DOI:10.1186/s12885-020-6686-x.
 22. Zhao F, Li C, Wu Y, Xia J, Zeng M, Li T, Xie K. Connective Tissue Growth Factor in Digestive System Cancers: A Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2020; 2020:8489093. DOI:10.1155/2020/8489093
 23. Kim MS, Ha SE, Wu M, Zogg H, Ronkon CF, Lee MY, Ro S. Extracellular Matrix Biomarkers in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(17):9185. DOI: 10.3390/ijms22179185.