



**UACH**  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE  
**CHIHUAHUA**

# “Expresión inmunohistoquímica de Prox-1 en queratoquiste odontogénico”

Tesis que presenta la C.D **Nivia Dabeli Alvidrez Acosta**, para obtener el Título de Maestría en Estomatología Opción Odontopediatría

Chihuahua, Chih, Junio 2021




La Tesis: "Expresión inmunohistoquímica de Prox-1 en queratoquiste odontogénico", presentada por la Cirujano Dentista Nivia Dabeli Alvidrez Acosta como requisito para obtener el Título de Maestría en Estomatología opción Odontopediatría ha sido aprobada y aceptada por:



---

**DR. GERARDO BUENO ACUÑA**

Director



---

**DR. GUILLERMO MARTÍNEZ MATA**

Secretario de Investigación y Posgrado



---

**DR. HUMBERTO ALEJANDRO MONREAL ROMERO**

Asesor de tesis



---

**DR. GUILLERMO MARTÍNEZ MATA**

Director de tesis

## Resumen

Introducción: Existen numerosas lesiones patológicas que derivan del desarrollo odontogénico, el queratoquiste es una lesión intraosea que se caracteriza por tener un comportamiento agresivo y un alto grado de recurrencia. La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo denomina como queratoquiste odontogénico. Su etiología se encuentra asociada al desarrollo de la lámina dental y a restos de epitelio odontogénico presentes en la encía y ligamento periodontal. Es por la presencia de estas islas que el tumor aún después de ser retirado, pudiera presentar reincidencia. Generalmente suele localizarse en el área mandibular y presenta mayor incidencia en el sexo masculino. El queratoquiste odontogénico no suele provocar dolor, generalmente se acompaña de un aumento de volumen, asimetría facial, parestesia y crepitación a la palpación. Existen variantes en el tratamiento como la marsupialización, enucleación, cauterización y en casos extremos, resección mandibular; siendo el objetivo del tratamiento que el porcentaje de recurrencia disminuya considerablemente.

El Prox-1 es un factor de transcripción importante en la neurogénesis y organogénesis, e ha demostrado que actúa como proteína oncogénica o supresora de tumores.

Objetivo: determinar la presencia de la proteína Prox-1 en una serie de queratoquistes odontogénicos no sindrómicos (QONS).

Materiales y métodos: se analizaron 15 muestras de QONS del Laboratorio de Inmunohistoquímica de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Chihuahua, con el fin de comprobar o no, la presencia de la proteína Prox-1 y su nivel de positividad (leve, moderada e intensa) en los estratos basal, suprabasal, intermedio y superficial.

Resultados: De los 15 casos, 14 (93%) presentaron expresión positiva al Prox-1. De estos, 11 tuvieron expresión moderada en la superficie apical y solo 3 en todo el tejido epitelial de manera intensa. Dos casos presentaron islas de tejido epitelial con positividad intensa a Prox-1.

Conclusiones: el estudio mostró positividad de la proteína Prox-1 en el total de las 15 muestras analizadas.

## Summary

Introduction: There are numerous pathological lesions that derive from odontogenic development, the keratocyst is an intraosseous lesion that is characterized by having an aggressive behavior and a high degree of recurrence. The World Health Organization (WHO) refers to it as an odontogenic keratocyst. Its etiology is associated with the development of the dental lamina and remains of odontogenic epithelium presented in the gum and periodontal ligament. It is due to the presence of these islands that the tumor, even after being removed, could present recidivism. Usually, it is presented in the mandibular area and has a higher incidence in males. The odontogenic keratocyst does not usually cause pain, it is accompanied by an increase in volume, facial asymmetry, paresthesia and crackling during palpation. The treatment may vary, but it can be included marsupialization, enucleation, cauterization and in extreme cases, mandibular resection; being the objective of the treatment the reduced percentage of recurrence.

Prox-1 is an important transcription factor in neurogenesis and organogenesis, and has been shown to act as an oncogenic or tumor suppressor protein.

Objective: Determine the presence of the Prox-1 protein in a series of nonsyndromic odontogenic keratocysts (QONS).

Materials and methods: 15 QONS samples from the Immunohistochemistry Laboratory of the Faculty of Dentistry of the Autonomous University of Chihuahua were analyzed, in order to check or not, the presence of the Prox-1 protein and its level of positivity (mild, moderate and intense) in the basal, suprabasal, intermediate and superficial strata.

Results: Of the 15 cases, 14 (93%) presented positive expression to Prox-1. In which, 11 had moderate expression on the apical surface and only 3 on all epithelial tissue intensely. Two cases presented islands of epithelial tissue with intense positivity to Prox-1.

Conclusions: the study showed positivity of the Prox-1 protein in the total of the 15 samples analyzed.

## Índice

1. Glosario.....	pág. 6
2. Revisión de la literatura... ..	pág. 7
3. Objetivo.....	pág. 16
4. Materiales y métodos.....	pág. 16
5. Resultados.....	pág. 18
6. Discusión.....	pág. 19
7. Conclusión.....	pág. 23
8. Bibliografía.....	pág. 24
9. Anexos.....	pág. 27

## Glosario

- Queratoquiste odontogénico: lesión intraosea que deriva de la lámina dental, constituido por un epitelio plano estratificado paraqueratinizado.
- Cresta neural: estructura biológica discreta que comprende unas pocas células y existe transitoriamente en etapas tempranas del desarrollo embrionario de vertebrados.
- Marsupialización: es un procedimiento quirúrgico para el drenaje de un quiste. Se realiza haciendo una incisión en las paredes del saco del quiste, de forma que pueda vaciarse el contenido y quede como resultado una bolsa parecida a la de los marsupiales.
- Eucleación: procedimiento quirúrgico en el que se extirpa el total de la lesión.
- Prox-1: factor de transcripción importante durante la neurogénesis y organogénesis.
- Inmunohistoquímica: procedimiento que tiene como objetivo detectar, amplificar y hacer visible un antígeno específico, que generalmente es una proteína, a nivel tisular o celular. Se basa en la utilización de anticuerpos que se unen específicamente a la sustancia que se busca identificar (antígeno).

## Revisión de literatura

El queratoquiste odontogénico fue descrito por primera vez por Philipsen en 1956, la cual se define como una lesión intraósea que se caracteriza por su comportamiento agresivo y con un grado de recurrencia alto. En un inicio debido a su origen histológico derivado de la lámina dental, el mencionado comportamiento agresivo y el hecho de que una gran cantidad de lesiones se han asociado con una mutación o inactivación del gen supresor de tumores o gen homólogo parcheado de proteínas (PTCH), en la tercera edición de la clasificación de tumores de cabeza y cuello de la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta lesión se incluyó en el grupo de las neoplasias odontogénicas con el nombre de tumor odontogénico queratoquístico. Solo que tiempo después en la cuarta edición en el año 2017 se concluyó que no existía evidencia suficiente para para soportar un origen neoplásico por lo que se le volvió a denominar queratoquiste odontogénico<sup>1</sup>. El queratoquiste es nombrado así debido a que la queratina es producida por el revestimiento quístico, es una lesión similar a un quiste revestido de paraqueratina en el hueso. Epidemiológicamente el queratoquiste representa aproximadamente el 7.8% de todos los quistes en la zona mandibular y la incidencia puede variar entre el 4% al 16%. Puede presentarse en cualquier edad con un pico de incidencia entre la segunda y la cuarta década de vida. Principalmente se presenta en la población blanca con una proporción de hombres: mujeres 1.6: 1. En cuanto a la localización es más común en mandíbula que en el maxilar. Cuando se presenta en la zona mandibular, afecta principalmente al ángulo y la región de la rama ascendente (69-83%). En la zona maxilar se puede ver afectada la zona del suelo nasal, el seno

maxilar así como la zona de los terceros molares. El queratoquiste también puede presentarse en la región de la articulación temporomandibular. La etiología, como se mencionó con anterioridad, pudiera estar relacionada con el desarrollo de la lámina dental y principalmente restos de ella después de que este órgano cumpliera su función. Estas islas epiteliales derivadas de la lámina dental se localizan principalmente en la encía y el ligamento periodontal. Una de las dudas que se tienen con respecto a esta entidad es el poder explicar por qué se desarrollan a partir de estos restos o por qué se desarrollan selectivamente a partir de esas islas mientras que permanecen inactivos en otras áreas. Esto implica clínicamente que existe la posibilidad de que aún y retirando la lesión, residuos epiteliales pueden quedar presentes y dar lugar al desarrollo de un nuevo quiste. La localización es principalmente en la zona de terceros molares, no existe a nivel embriológico una explicación plausible para tal fenómeno, atribuyéndolo principalmente a posibles remanentes de epitelio odontogénico en estas áreas, Se debe de tener en consideración que la presencia de estas islas en al menos 50% de los casos en la mucosa adherida suprayacente puede tener implicaciones para el desarrollo de la lesión, por lo que se recomienda eliminar esta parte de la mucosa, junto con la enucleación. De no realizarse de esta manera, existe la posibilidad de persistencia de la lesión. Si hablamos sobre el crecimiento de esta patología podemos mencionar la tendencia que tiene de crecer a lo largo de los espacios medulares óseos con muy poca expansión cortical en etapas iniciales, de esta forma se han propuesto diversas teorías sobre la expansión; estas incluyen hiperosmolaridad intraluminal, proliferación epitelial activa, actividad colagenolítica de la pared del quiste y síntesis de interleucina 1 y 6 por los queratinocitos. Se ha propuesto que la interacción y



secreción del factor de crecimiento de los queratinocitos y de factores de crecimiento de fibroblastos así como la participación del factor de necrosis tumoral, produciendo una alza en los niveles de prostaglandinas y una mayor expresión de la proteína relacionada con la paratiroides promoviendo el crecimiento y actividad de la lesión. Algo más que se ha observado es que la liberación de citocinas inflamatorias como la IL-1 secretadas por las células epiteliales, pudiendo activar la osteoclastogénesis. Por otro lado, la autofagia es un proceso catabólico el cual tiene un papel importante en la regulación del crecimiento tumoral de QO por medio de la de la degradación de proteínas y orgánicos celulares. Esta autofagia juega un papel importante durante el crecimiento quístico, teniendo un papel importante en la antiapoptosis y la proliferación de células tumorales<sup>2</sup>. El queratoquiste es el tercer quiste más común que se presenta en la cavidad oral, representando del 4.5-17.4% de todos los quistes odontogénicos. Presenta una recurrencia promedio de 5-7 años posteriores a la aparición de la primera lesión y el rango varía desde el 3-60%, siendo la recurrencia mayor en pacientes jóvenes; otra característica respecto a la recurrencia de QO es que es mayor cuando se presenta en la zona maxilar que en la zona mandibular, también se ha asociado mayor recurrencia en pacientes que tenían lesiones asociadas a dientes remanentes y fueron tratados con enucleación y enucleación con curetaje. Las principales causas de recurrencia se han atribuido a la extirpación de la lesión de manera parcial, la rotura del revestimiento epitelial, QO asociados al síndrome de Gorlin así como a la presencia de quistes satélites<sup>3</sup>. Hay estudios que demuestran que existe mayor recurrencia en los tratamientos conservadores debido a la inadecuada eliminación del tejido epitelial, se ha demostrado un aumento en la recurrencia de hasta un 14% en un seguimiento de

dos años<sup>2</sup>. Aunque QO es una lesión principalmente intraosea existe una variante de tipo periférico (extra óseo).<sup>4</sup> Se han reportado casos raros de quistes paraqueratinizados presentes en los tejidos blandos faciales, piel, músculos de la masticación y también la ATM que histopatológicamente se parecen al QONS<sup>1</sup>. Existen ciertos síndromes asociados con los queratoquistes odontogénicos son: síndrome de carcinoma nevoide de células basales (NBCCS) o síndrome de Gorlin, síndrome de Marfans, síndrome de Ehlers danlos, síndrome de Noonan, síndrome digital orofacial y el síndrome de Simpson-Golabi-Behmel<sup>4</sup>. El síndrome de Gorlin es una afección hereditaria autosómica dominante, el cual se distingue porque presenta la triada de múltiples células basales carcinomatosas, queratoquistes odontogénicos y anomalías esqueléticas. Hasta un 75% de quienes presentan este síndrome presentan múltiples queratoquistes odontogénicos. El brazo largo del cromosoma 9q es el gen causante del síndrome de Gorlin Goltz y no tiene heterogeneidad aparente. El homólogo humano de la mutación del gen parcheado (PTCH) da como resultado la pérdida de control de algunos genes que desempeñan un papel vital en la organogénesis, carcinogénesis y odontogénesis. Los QO son el primer signo que aparece en el síndrome, generalmente es un hallazgo radiográfico incidental. El mayor problema de los QO sindrómicos es que tienen una alta tasa de recurrencia aun mayor que la tasa de recurrencia de los QONS. Otra de las características que se presentan en este tipo de quistes en combinación con el síndrome es que su tratamiento suele ser difícil, debido a que presentan un revestimiento muy delgado y múltiples quistes satélites lo que reduce la efectividad del tratamiento quirúrgico<sup>5</sup>.

El Queratoquiste en la mayoría de los casos reportados es de carácter asintomático, se asocia a dolor únicamente en el 10% de los casos, y está acompañado de un aumento de volumen, crepitación a la palpación y adelgazamiento de las corticales, generando asimetría facial, y parestesia<sup>6</sup>. Entre otras manifestaciones respecto a la sintomatología puede existir salida de material, parestesia y movilidad de piezas dentarias<sup>7</sup>. Rara vez causan desplazamientos o reabsorciones de los dientes adyacentes, y de poca expansión a los tejidos, suelen ser indetectables y pueden ser de tamaño grande (5 a 10 mm) a su descubrimiento radiográfico<sup>8</sup>. (Hameed, Gwilliam ). Cuando alcanzan grandes dimensiones, Los QO pueden provocar desplazamiento radicular y en algunos casos, puede provocar fracturas patológicas<sup>7,9</sup>. Radiográficamente, se pueden observar lesiones radiolúcidas osteolíticas con márgenes bien delimitados, pueden ser multiloculares o uniloculares, solitarias o múltiples (múltiples cuando se asocian al síndrome de Gorlin con una incidencia de un 7% o síndrome de los nevus basocelulares múltiples). El aspecto radiográfico más comúnmente encontrado es el de tipo unilocular con un 59.5% de prevaecía y la imagen multilocular con una prevalencia de 40.5%<sup>10</sup>.

El tratamiento del queratoquiste puede ser variable y ha causado controversia debido a su alta capacidad de recurrencia. Se recomienda que la opción de tratamiento vaya encaminada a disminuir los porcentajes de recurrencia y se pueda conservar la mayor cantidad de estructura ósea posible como lo es con la marsupialización y la descompresión del tumor.

En cuanto a opciones más radicales de tratamiento se encuentran la enucleación, cauterización (química o por medio de crioterapia) y la resección mandibular. La marsupialización fue descrita en 1882 por Partsch como una opción de tratamiento para lesiones quísticas. Esta técnica se fundamenta en abrir una ventana quirúrgica hacia la cavidad bucal para drenar el contenido del quiste. Este procedimiento libera la presión de los bordes anatómicos del quiste y facilita la aposición de hueso por dentro de las paredes quísticas. Al ser una técnica conservadora, se puede preservar mayor estructura ósea y por ende no hay necesidad de tratamientos reconstructivos estéticos o funcionales. Cuando la cavidad quística ha adelgazado las paredes óseas, existe riesgo de fractura patológica o daño a estructuras próximas, se puede iniciar con la marsupialización y después se elimina la lesión. De esta forma, el quiste residual es más sencillo de eliminar. Aquellas lesiones localizadas en la mandíbula generalmente drenan hacia la cavidad bucal, mientras que las lesiones localizadas en el maxilar superior drenan hacia el seno maxilar, cavidad nasal o hacia la cavidad bucal. La complicación más frecuente es el cierre espontáneo de la fístula y la infección secundaria al procedimiento<sup>11</sup>. Después de realizar la marsupialización, ocurren diversos cambios en el epitelio del quiste; la pared se engrosa (esto facilita la enucleación a futuro), hay inhibición de la liberación de IL-1a, diferenciación epitelial plana escamosa, ausencia de expresión de citoqueratina 10 y ocurre un cambio en su carácter queratótico (cambia de ser paraqueratina a ortoqueratina).

Estos cambios disminuyen la probabilidad de recurrencia., debido a la modificación de las características tisulares de la lesión<sup>2</sup>. La enucleación es un procedimiento

quirúrgico que tiene el fin de extirpar el total de la lesión dentro del hueso, sin dejar remanentes macroscópicos. En un estudio realizado por T. Kaczmarzyk, se analizaron 69 casos de enucleación por un periodo de seguimiento de 5.34 años. Se demostró una recurrencia del 26.09% (18 pacientes)<sup>12</sup>. En relación al curetaje o legrado se realiza la remoción de tejido o cualquier otro material de la pared de la cavidad quística. Se puede aplicar esta técnica sola (manual o rotatorio), o en combinación con el uso de solución de Carnoy o criocirugía<sup>11</sup>. La solución de Carnoy es una mezcla compuesta por 60% etanol, 30% cloroformo, 10% ácido acético glacial y 0.1 Gm de cloruro férrico. Esta solución tiene gran penetración en los tejidos, fijación local y propiedad hemostática, sin embargo, puede causar daño al tejido neural (dependiendo del tiempo de exposición), por lo que actualmente su uso no es considerado como una alternativa de tratamiento. Se define a la criocirugía como una alternativa a la cauterización química luego de la enucleación. Se utiliza nitrógeno líquido a una temperatura de -20°C para desvitalizar tejidos. La criocirugía causa muerte celular por formación de cristales de hielo y disturbios osmóticos y electrolíticos. Como ventaja, la matriz ósea remanente funciona como andamio para la formación de hueso, además se puede colocar injerto de hueso inmediato para evitar fractura patológica. El daño neural es reversible ya que la temperatura debilita las neuronas, pero la vaina del axón permanece intacta y esto permite el crecimiento de una nueva neurona. Como última alternativa, se puede realizar una resección segmentaria de QO, presentando menores porcentajes de recurrencia, sin embargo, se requieren rehabilitaciones protésicas posteriores al acto quirúrgico. Histológicamente QO está constituido por una cavidad quística revestida por un epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado sin crestas de rete, la capa basal

puede ser columnar o cuboidea y presenta hendiduras subepiteliales<sup>13</sup>. La cápsula se encuentra constituida por fibras de colágeno con diversos grados de maduración y fibroblastos secretores y fibrocitos. La inflamación no es considerada un factor etiológico del queratoquiste, solo se asocia a inflamación secundaria cuando hay fractura de la cortical ósea. El proceso de inflamación causa cambios citológicos y arquitectónicos en el tejido epitelial y en el conectivo del QO, potenciando su potencial proliferativo. El QO puede tener variaciones histológicas menos comunes como ortoqueratinización, calcificación distrófica, metaplasia cartilaginosa, cuerpos hialinos, presencia de mucosidad, células ciliadas y melanocíticas y remanentes de la lámina dental<sup>14</sup>.

Por otro lado, Prox-1 se define como un factor de transcripción que juega un papel clave en la neurogénesis adulta del hipocampo y de la organogénesis. Prospero, el homólogo de Prox-1 en drosophila en vertebrados, es un regulador crítico en el equilibrio y la diferenciación en las células madre neurales. En los vertebrados, Prox-1 es un regulador clave que participa en la generación de muchos órganos durante la embriogénesis, como el cerebro, la médula espinal, la retina, el cristalino, el hígado, el páncreas y el sistema linfático endotelial<sup>15</sup>. Durante las primeras etapas de desarrollo embrionario, uno de los indicadores principales que la linfogénesis ha dado inicio es la expresión polarizada del gen Prox-1 y esto se debe a la aparición de una pequeña población de células venosas localizadas en el endotelio<sup>16</sup>. Prox1 se detecta en varias regiones, incluida la corteza, tálamo, hipotálamo y cerebelo durante las etapas de desarrollo prenatal, posnatal y edad adulta. Se ha propuesto que Prox-1 actúa como un regulador maestro de la neurogénesis del hipocampo.

Recientemente se ha descubierto el papel clave de Prox-1 en la regulación del delicado equilibrio entre la proliferación y diferenciación de las células madre neurales durante el desarrollo de la médula espinal y la progresión del cáncer de neuroblastoma. Se ha demostrado que Prox-1 actúa como gen supresor de tumores en cánceres relacionados con el sistema nervioso al regular los componentes básicos de la maquinaria del ciclo celular<sup>15</sup>. Además de sus funciones reguladoras en el desarrollo de lo ya mencionado, se ha encontrado su distinta participación en tumores cancerígenos; puede actuar como proteína oncogénica o supresora de tumores. Su forma oncogénica se ha encontrado presente en tejidos cuyo desarrollo depende del Prox-1 (glioma, carcinoma esofágico y cáncer de colon), por el contrario, los niveles de Prox-1 en cáncer hepatocelular son muy bajos, por lo que se sugiere que actúa como supresor tumoral.

Estudios han demostrado que Prox-1 y MMP14 (metaloproteinasa que participa en la angiogénesis y proliferación del cáncer) tienen una correlación inversa. Cuando una se encuentra en niveles altos, la otra se encuentra en niveles mínimos de expresión<sup>17</sup>.

**Objetivo:**

Determinar la presencia de la proteína Prox-1 en una serie de queratoquistes odontogénicos no sindrómicos (QONS).

**Material y métodos:**

Se estudiaron 15 casos de queratoquistes odontogénicos no sindrómicos (QONS). De material del archivo del Laboratorio de Inmunohistoquímica de la Facultad de Odontología de la UACH, se obtuvieron bloques de parafina de biopsias incisionales de QONS, cortados a 3 micras para realizar estudios de inmunohistoquímica. El procedimiento para la técnica de inmunohistoquímica fue el siguiente:

1. Corte de los tejidos a tres micras.
2. Montado en láminas cargadas electrostáticamente.
3. Desparafinado en xilol, alcohol en concentraciones decrecientes e hidratado en agua corriente.
4. Recuperación antigénica utilizando el reactivo Dica Decloacker (Biocare Medical) 40x.
5. Inactivación de peroxidasa endógena con peróxido de hidrógeno 10 vol. por cinco minutos (cinco cambios).
6. Lavado con TBS (tres veces).
7. Colocación del anticuerpo primario e incubación overnight (Invitrogen clona PA5-26170 1:200).
8. Lavado con TBS y colocación de anticuerpo secundario (Biocare Medical).
9. Lavado con TBS.
10. Visualización de la reacción usando DAB.



## 11. Contra coloración con hematoxilina de Harris.

La interpretación de la reacción fue determinada como negativa (-), leve (+), moderada (++) e intensa (+++), los estratos del tejido epitelial quístico serán clasificados como basal, suprabasal, intermedio y superficial.

Para el análisis descriptivo, se usó estadística descriptiva (media, mínimo, máximo, frecuencia, desviación estándar) empleando el paquete estadístico SPSS versión 20.

**Resultados:**

De los 15 casos de QONS, 8 (53%) correspondieron a mujeres y 7(47%) hombres, con una edad mínima de 17 años y máxima de 28, media de 23 (DE 3.2), 12 (80%) casos se presentaron en región mandibular (8 posteriores, 4 región anterior) y tres (20%) en maxilar superior (región posterior). En todos los casos, radiográficamente se observó una lesión radiolúcida de bordes bien definidos, con una medida mínima de 1 cm y máxima de 4 cm (Fig 1).

Al análisis histopatológico, se observaron lesiones de aspecto quístico conformadas por una pared de tejido fibroconectivo maduro, con fibroblastos fusiformes y delicadas fibras de colágeno. El lumen de la cavidad se encontró recubierto por tejido epitelial plano estratificado plano paraqueratinizado, con descamación de fibras de paraqueratina (Fig. 2).

En relación al análisis de la técnica de inmunohistoquímica, se pudo observar que en 14 (93%) casos hubo una expresión de la proteína Prox-1, 11 (74%) de forma moderada en la superficie apical y 3 (25%) en todo el tejido epitelial de manera intensa (Fig.3). En dos casos, se encontraron islas de tejido epitelial con positividad intensa a Prox-1 (Fig4).

## **Discusión:**

La odontogénesis es el proceso por el cual se da inicio al desarrollo dental en el seno maxilar y mandibular. En este proceso se da origen a dientes primarios y permanentes, los cuales se desarrollan a partir de brotes epiteliales durante un proceso complejo. Este proceso se ve inducido por células derivadas de la cresta neural que han migrado hacia la región cefálica<sup>18</sup>.

En este proceso se implica la participación de las capas germinativas primarias como el ectodermo (forma el esmalte) y el ectomesénquima (forma complejo dentino pulpar, cemento, ligamento periodontal, hueso alveolar). Al mismo tiempo, se encuentran involucrados procesos como la histogénesis, que es el proceso por el cual se da la diferenciación y formación de los tejidos dentarios, y la morfogénesis que consiste en el desarrollo y formación de la corona y la raíz, esto gracias a la organización de las células epiteliales. La lámina dental es la primer estructura que se diferencia, esta aparece en la sexta semana de vida intrauterina. El proceso de odontogénesis se encuentra conformado por distintos estadios:

- Estadio de yema: esta etapa se aprecia en la lámina dental correspondiente a cada diente, se presenta como forma de disco que luego formará las yemas epiteliales. El mesénquima subyacente a la yema dará lugar a la papila dental.
- Estadio de casquete: en este estadio inicia histodiferenciación. El germen dentario se encuentra conformado por el epitelio dental externo e interno y el retículo estrellado.

- Estadio de campana: en esta etapa se establecen los cambios estructurales y anatómicos del germen. Las siguientes estructuras se vuelven evidentes: órgano del esmalte, papila dentaria y el folículo dental. En su etapa tardía, se da inicio a la citodiferenciación de ameloblastos y odontoblastos, así como la formación de tejidos duros del diente. Durante esta etapa, el órgano del esmalte se reduce en el área incisal y de las cúspides (epitelio reducido del órgano del esmalte). En el tercio medio del diente, se mantienen el epitelio externo y el retículo estrellado. Mientras que la unión del epitelio externo e interno dará inicio a la formación radicular (vainas radicular de Hertwig).

La formación de esmalte y dentina se da al mismo tiempo y de forma paralela y entre ellos existe una unión amelodentinaria<sup>19</sup>.

La aposición del esmalte se da gracias a los ameloblastos secretores presentes en el epitelio reducido del órgano del esmalte. En la etapa de la amelogénesis, es importante mencionar la participación de proteínas como la amelogenina, ameloblastina y enamelinina. Participan en conjunto con enzimas para desempeñar distintas funciones<sup>20</sup>.

Los odontoblastos, encargados de secretar dentina, se encuentran en la papila dentaria y en íntimo contacto con la pre-dentina.

Este proceso puede llegar a ser tan complejo e involucra muchas células, que se puede dar lugar a numerosos tumores odontogénicos, por lo que es de vital importancia conocer este proceso y así poder establecer adecuado tratamiento y pronóstico a este tipo de lesiones<sup>19</sup>.

Como se menciona con anterioridad, los dientes son órganos específicos de los vertebrados que son desarrollados debido a una serie de interacciones recíprocas entre el epitelio y el mesénquima. En este proceso las células de la cresta neural participan en el desarrollo de los dientes, es importante mencionar que estas células debido son de tipo multipotentes que se generan a partir de la cresta lateral del tubo neural dorsal durante las primeras etapas de la embriogénesis; las células de la cresta neural dorsal migran a diversos tejidos donde se diferencian en odontoblastos, condrocitos, osteoblastos, neuronas y melanocitos. Las células de la cresta neural también participan en la organogénesis en órganos como el timo, el corazón, etc<sup>21</sup>. Se ha comprobado que los tejidos dentales y periodontales constituyen una fuente de células madre de la cresta neural. La mayoría de los tejidos conectivos craneofaciales son formados por un tipo especial de tejido mesenquimatoso derivado de la cresta neural durante el desarrollo embrionario por lo que es denominado ectomesénquima. Por lo tanto, las células madre ectomesenquimales dentales comparten un origen común con las células de la cresta neural. Estas células madre ectomesenquimales funcionan en la pulpa dental in vivo para renovar poblaciones de fibroblastos de la pulpa dental y también cuando sea necesario para reemplazar las células odontoblásticas lesionadas y crear dentina reparadora. De igual manera estas células se encuentran en el ligamento periodontal ya que aquí se requiere un continuo suministro de fibroblastos y remodelación de las fibras de colágeno<sup>22</sup>. Hasta el día de hoy no existen estudios previos que donde se mencione la participación del Prox-1 sobre las células de la cresta neural, sin embargo, no sería de sorprenderse que exista la participación de Prox-1 durante la odontogénesis, considerando que es un regulador que participa

en la embriogénesis para la generación de muchos órganos como el cerebro y la médula espinal, teniendo un rol clave en este proceso. Los hallazgos encontrados en el presente manuscrito evidencian una expresión de la proteína Prox-1 y su posible relación con el desarrollo de QONS. De ser este el caso, los hallazgos aquí reportados pudieran estar asociados a la diferenciación y proliferación celular de células epiteliales de origen odontogénico, considerando que durante la odontogénesis existe participación de células de la cresta neural durante la diferenciación celular de ameloblastos y odontoblastos y, por lo tanto, persistencia en la expresión de Prox-1 en etapas posteriores a la odontogénesis.

## **Conclusión**

El queratoquiste odontogénico es uno de los tumores de origen epitelial con mayor incidencia, se ha caracterizado por su agresividad y reincidencia después de su tratamiento quirúrgico. En este estudio se demostró la presencia de la proteína Prox-1 en el tejido del queratoquiste odontogénico, por lo que pudiera confirmarse su participación durante la odontogénesis, ya que es una proteína reguladora de la organogénesis.

No existen estudios anteriores que demuestren su participación, por lo que se puede continuar con esta línea de investigación.

## Bibliografía

1. Borghesi A, Nardi C, Giannitto C, Tironi A, Maroldi R, Di Bartolomeo F, Preda L. Odontogenic keratocyst: imaging features of a benign lesion with an aggressive behaviour. *Insights Imaging*. 2018; 9: 883-897.
2. Menon S. Keratocystic Odontogenic Tumors: Etiology, pathogenesis and treatment revisited. *J Maxillofac Oral Surg*. 2015; 14(3): 541-547.
3. Sharma U, Singh V, Kariya P, Kishan K. Keratocystic odontogenic tumor (parakeratinised odontogenic keratocyst) - a review. *J Adv Med Dent Sci Res*. 2016; 4(2): 50-55.
4. Passi D, Singhal D, Singh M, Mishra V, Panwar Y, Sahni A. Odontogenic keratocyst (okc) or keratocystic odontogenic tumor (kcot) - journey of okc from cyst to tumor to cyst again: comprehensive review with recent updates on who classification. *Int J Curr Res*. 2017; 9(7): 54080-54086.
5. Chandran S, Marudhamuthu K, Riaz R, Balasubramaniam S. Odontogenic Keratocysts in Gorlin-Goltz Syndrome: A Case Report. *Int J Oral Health*. 2015; 7(1): 76-79.
6. Cadena J, Muñiz G, Tapia D, Flores A, Orozco M. Queratoquiste odontogénico. Revisión de 20 años de la unidad médica de esta especialidad, Hospital de especialidades CMN, (la raza) IMSS 1980-2000. *Rev mex cir bucal*. 2010;6(1):4-13
7. Arenas G, Navarro C, Ochandiano S, Lopez Kulyapina A, Garcia A, Prado J, et al. Manejo terapéutico del queratoquiste: *Rev mex cir bucal*. 2014;10(3): 101-107



8. Hammed O, Gwilliam J, Whaites E, Odontogenic Keratocyst: An incidental finding during an orthodontic examination. *J Orthod.* 2020;47(3):245-250
9. Jackson I, Potparic Z, Fasching M, Schievink W, Tidstrom K, Hussain K. Penetration of the skull base by dissecting keratocyst. *J. Craniofacial. Surg.* 1993;21(1):319-325
10. Nohl F, Gulabivala K. Odontogenic Keratocyst as periradicular radiolucency in the anterior mandible, two case report. *Oral surg oral med oral pathol oral radiol endod* 1996;81(1):103-9
11. Abdullah WA. Surgical treatment of keratocystic odontogenic tumour: A review article. *Saudi Dent J.* 2011; 23(2): 61–65.
12. Kaczmarzyk T, Mojsa I, Stypulkowska J. A systematic review of the recurrence rate for keratocystic odontogenic tumour in relation to treatment modalities. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(6):756-67.
13. González P, Tanaka A, Oku Y, et al. Keratocystic odontogenic tumor: a retrospective study of 183 cases. *J Oral Sci.* 2008;50:205-212.
14. Souza R, Grillo M, Ribeiro T, Viaja de Oliveira A, Pases de Almeida O, Ramoa F. Histopathological Features of Keratocystic Odontogenic Tumor: A Descriptive Study of 177 Cases from Brazilian Population. *SAGE.* 2012;20(2):154-160.
15. Stergiopoulos A, Elkouris M, Politis P. Prospero-related homeobox 1 (Prox 1) at the crossroads of diverse pathways during adult neural fate specification. *Front Cell Neurosci.* 2015; 8(454): 1-8.

16. Kwon H, Harvey N, Noh Y, Schacht V, Hirakawa S, Detmar M. Prox 1 is a master control gene in the program specifying lymphatic endothelial cell fate. *Dev. Dyn.* 2002; 225:351-375
17. Gramolelli S, Cheng J, Martinez-Corral I, Vähä-Koskela M, Elbasani E, Kaivanto E, et al. PROX1 is a transcriptional regulator of MMP14. *Sci Rep.* 2018;8(1):1-13.
18. Cunha R, Boer F, Torriani D, Frossard W. Natal and neonatal teeth: review of the literature. *Pediatr Dent.* 2001;23(2):158-62.
19. Hovorakova M, Lesot H, Peterka M, Peterkova R. Early development of the human dentition revisited. *J Anat.* 2018;233(2):135-145.
20. Bartlett J, Simmes J. Proteinases in developing dental enamel. *Crit Rev Oral Biol Med* 2001; 10(4): 25-41.
21. Yamazaki H, Hayashi S. Contribution of Neural Crest Cells in Tooth Development and the Possibility of Tooth Regeneration. *J Oral Biosci.* 2004: 509-518.
22. Ibarretxe G, Crende O, Aurrekoetxea M, García-Murga V, Etxaniz J, Unda F. Neural Crest Stem Cells form Dental Tissues: A New Hope for Dental and Neural Regeneration. *Stem Cell Int.* 2012; 103503: 1-12.

## Anexos



Figura 1. Radiografía panorámica donde se observa una lesión osteolítica multilobulada de bordes escleróticos bien definidos, asociado a un diente molar desplazado hacia la porción basal.

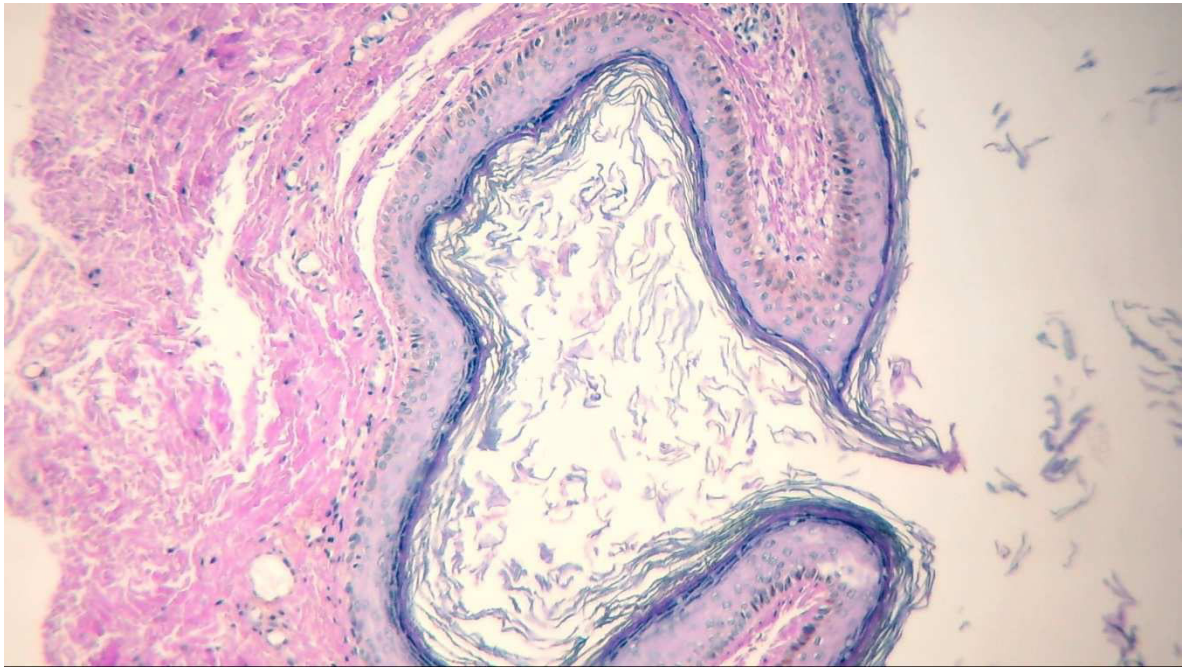


Figura 2. Micrografía que presenta una cavidad quística con presencia de epitelio plano estratificado plana paraqueratinizado, paraqueratina descamada y cápsula de tejido fibroconectivo maduro.

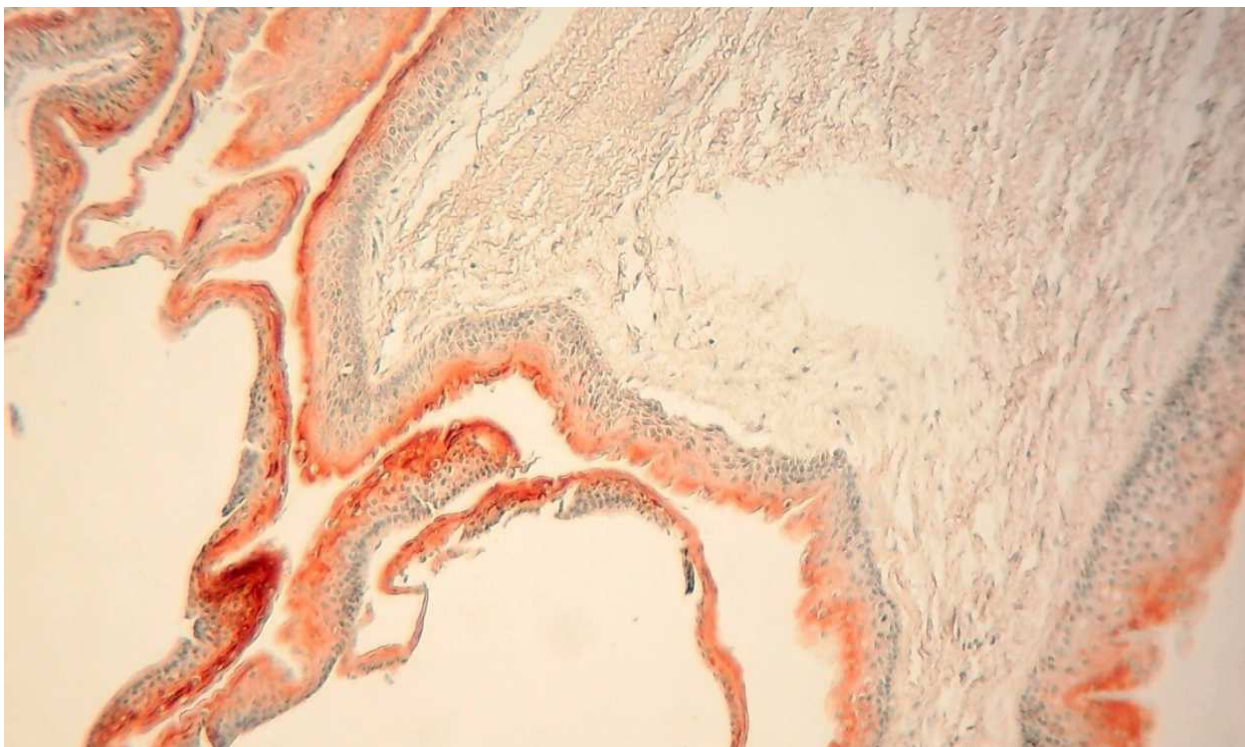


Figura 3. Inmunohistoquímica para Prox-1 mostrando positividad en el estrato intermedio y superficial en epitelio plano estratificado plano queratinizado en un caso de QONS.

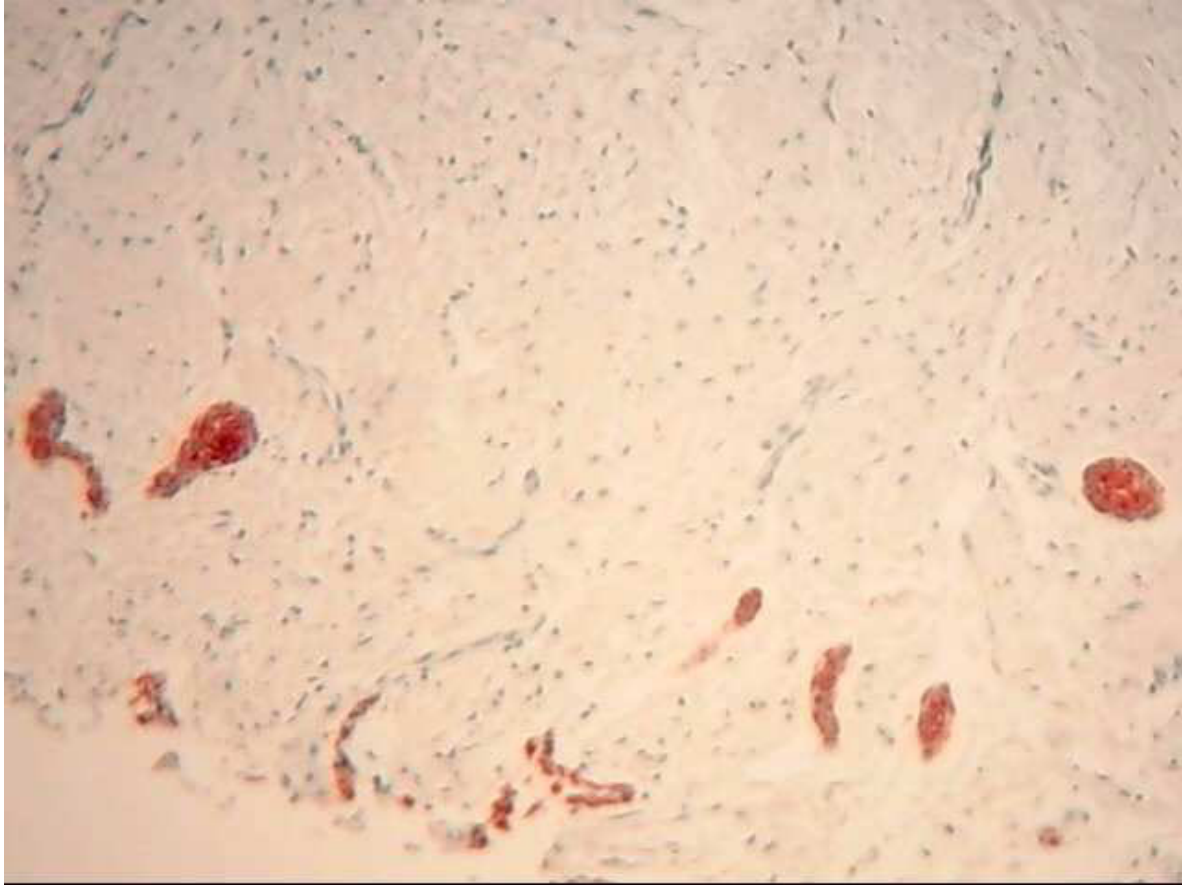


Figura 4. Islas de tejido epitelial presentando intensa positividad para Prox-1.



**UACH**  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE  
**CHIHUAHUA**

