



Revisión

# Ameloblastoma: historia y patogénesis molecular actual

Ameloblastoma: brief review of molecular pathogenesis and history

Samuel Mendoza Álvarez,\* Alejandro Alonso-Moctezuma,†,§ Fabiola Salgado-Chavarría‡,¶

## RESUMEN

El ameloblastoma es una neoplasia odontogénica epitelial benigna intraósea de crecimiento progresivo que se caracteriza por invasión local y una tendencia a la recidiva si no se elimina adecuadamente. Aunque la patogénesis del ameloblastoma es controversial, el tratamiento de esta patología varía desde la enucleación y el legrado simples hasta la resección en bloque. Este artículo presenta una descripción general de la patogénesis molecular, la historia del ameloblastoma y una perspectiva de relevancia de acuerdo con los avances moleculares que se han dado en las investigaciones de este tumor. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y EMBASE utilizando las palabras clave: *ameloblastoma, history, molecular tools, pathogenesis, odontogenic tumor*; se recolectaron artículos de la literatura en inglés, que informan sobre herramientas moleculares y la historia del ameloblastoma. Aunque la patogénesis del ameloblastoma es controversial, varios autores han invocado numerosas teorías para dilucidar el desarrollo y comportamiento de estos tumores. De manera reciente, los estudios se han centrado cada vez más en los aspectos moleculares de la patogénesis del ameloblastoma para identificar posibles dianas terapéuticas. Sin embargo, el trasfondo molecular del desarrollo del ameloblastoma sigue sin estar

## ABSTRACT

*Ameloblastoma is a progressively growing benign intraosseous epithelial odontogenic odontogenic neoplasm characterized by local invasion and a tendency to recur if not adequately removed. Although the pathogenesis of ameloblastoma is controversial, treatment of this pathology varies from simple enucleation and curettage to en bloc resection. This article presents an overview of the molecular pathogenesis, the history of ameloblastoma, and a perspective of relevance according to the molecular advances that have occurred in the research of this tumor. A literature search was performed in the PubMed and EMBASE databases using the keywords: ameloblastoma, history, molecular tools, pathogenesis, odontogenic tumor, articles were collected from the literature in English, reporting on molecular tools and the history of ameloblastoma. Although the pathogenesis of ameloblastoma is controversial, several authors have invoked numerous theories to elucidate the development and behavior of these tumors. Recently, studies have increasingly focused on the molecular aspects of ameloblastoma pathogenesis to identify potential therapeutic targets. However, the molecular background of ameloblastoma development remains unclear. The presence or absence of mutations correlates*

\* Residente de Cirugía Oral y Maxilofacial. ORCID: 0000-0002-8885-0629

‡ Adscrito al Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, UNAM.

§ ORCID: 0000-0001-6265-6636

¶ ORCID: 0000-0002-8507-8346

Correspondencia:

Dr. Alejandro Alonso-Moctezuma

E-mail: alonsomoctezuma@fo.odonto.unam.mx

Citar como: Mendoza ÁS, Alonso-Moctezuma A, Salgado-Chavarría F. Ameloblastoma: historia y patogénesis molecular actual. Rev Mex Cir Bucal Maxilofac. 2024; 20 (1): 32-37. <https://dx.doi.org/10.35366/115385>



claro. La presencia o ausencia de mutaciones se correlaciona con varias características clínico-patológicas, incluida la ubicación, la edad en el momento del diagnóstico, la histología y el pronóstico. Se necesitan más estudios para verificar estas teorías.

**Palabras clave:** ameloblastoma, historia, herramientas moleculares, patogénesis, molecular, odontogénico.

*with several clinicopathologic features, including location, age at diagnosis, histology, and prognosis. Further studies are needed to verify these theories.*

**Keywords:** ameloblastoma, history, molecular tools, pathogenesis, molecular, odontogenic.

## INTRODUCCIÓN

El ameloblastoma es una neoplasia odontogénica epitelial benigna intraósea de crecimiento progresivo que se caracteriza por invasión local y una tendencia a la recidiva si no se elimina adecuadamente.<sup>1</sup>

La edad promedio de diagnóstico es de 36 años, con igual incidencia en hombres y mujeres. La mayoría de los ameloblastomas (hasta un 80%) ocurren en la parte posterior de la mandíbula, pocos surgen en el maxilar.<sup>2</sup> El ameloblastoma puede originarse de restos celulares de la lámina dental, epitelio del órgano del esmalte, revestimiento epitelial de quistes odontogénicos (es decir, quiste dentífero), así como de la capa de células basales de la mucosa oral que se asemeja a las estructuras de la etapa de casquete/campana del diente en desarrollo.<sup>3</sup>

El epitelio está compuesto por células en empalizada, cilíndricas, parecidas a preameloblastos, con polarización inversa en la periferia, y células dispuestas de forma laxa que se asemejan al retículo estrellado en el centro. Sin embargo, algunos tumores muestran un patrón plexiforme de epitelio con un retículo estrellado discreto.<sup>4</sup>

Debido a estos antecedentes, el diagnóstico diferencial microscópico puede ser de distintas entidades como el fibroma ameloblástico, tumor odontogénico escamoso, tumor odontogénico adenomatoide, restos odontogénicos en folículos dentales, fibroma odontogénico, quiste odontogénico calcificante y carcinoma quístico adenoide que surge del seno maxilar.<sup>2</sup> La patogénesis del ameloblastoma sigue sin estar clara, varios autores han invocado numerosas teorías para dilucidar el desarrollo y comportamiento de estos tumores. La presencia o ausencia de mutaciones se correlaciona con varias características clínico-patológicas, incluida la ubicación, la edad en el momento del diagnóstico, la histología y el pronóstico.

El objetivo de este artículo es presentar una descripción general de la patogénesis molecular, la historia del ameloblastoma y una perspectiva de la

relevancia de los avances moleculares que se han dado en las investigaciones de este tumor.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y EMBASE utilizando las palabras clave: *Ameloblastoma, history, molecular tools, pathogenesis, molecular*, se recolectaron artículos de la literatura en inglés que informan sobre herramientas moleculares y la historia del ameloblastoma. De estos artículos se extrajeron los datos que ofrecieron información de estos rubros en orden cronológico.

## RESULTADOS

En 1869, Broca sugirió una clasificación de los tumores odontogénicos (OT), utilizando el término odontoma para cualquier tumor que surja de los tejidos de formación dentaria.<sup>5</sup> Más tarde, en 1885, Louis Charles Malassez se presentó con modificaciones menores a la clasificación de Broca, introduciendo el nombre «adamantinoma».<sup>6</sup> La primera descripción detallada de esta lesión fue realizada por Falkson en 1879, pero el término «ameloblastoma» fue acuñado por Churchill en 1933,<sup>7</sup> un término actualmente aceptado.

La clasificación de Thoma y Goldman (1946) dividió los tumores odontogénicos en tumores de origen ectodérmico, mesodérmico y mixto y abolió el término general de odontoma. La clasificación de Pindborg y Clausen (1958) se basa en la idea de que las interacciones recíprocas del tejido epitelial y mesenquimatoso también estaban relacionadas en la patogénesis de los tumores odontogénicos.<sup>5</sup> Los tumores se dividieron en dos grupos principales: epiteliales y mesodérmicos. Dependiendo de la capacidad del epitelio para inducir cambios en el tejido mesenquimal circundante, los tumores epiteliales se subdividieron en dos grupos: el primer grupo que comprende tumores epiteliales puros sin cambios inductivos en el tejido conectivo, como ameloblas-

toma y tumor odontogénico epitelial calcificante, descrito en detalle y nombrado en 1958 por Pindborg<sup>8</sup> y desde entonces a menudo denominado tumor de Pindborg. El segundo grupo estaba compuesto por tumores epiteliales que muestran cambios inductivos en la mesénquima; estos tumores comprendían un tipo de tejido blando: fibroma ameloblástico (o sarcoma) y los caracterizados por la aparición de tejido dental duro: dentinomas y odontomas. Por último, los tumores mesodérmicos abarcaron fibroma odontogénico (y fibrosarcoma), mixoma odontogénico y fibroma cementante.<sup>5</sup>

En 1966, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció un Centro Colaborador para la Clasificación Histológica de Tumores Odontogénicos y Lesiones Afines (incluidos los quistes de la mandíbula).<sup>5</sup> Finalmente, la OMS (primera edición de 1971-segunda edición de 1991) definió el ameloblastoma como un tumor benigno, pero localmente agresivo con alta tendencia a recidivar, que consiste en un epitelio odontogénico proliferante que se encuentra en un estroma fibroso.<sup>9</sup>

En 2002, Philipsen y Reichart realizaron una revisión de la edición de 1992 y, en 2003, los editores de la serie del Libro Azul de la OMS «Clasificación de tumores de la OMS» decidieron producir un volumen sobre tumores de cabeza y cuello, incluido un capítulo sobre tumores odontogénicos y lesiones óseas relacionadas. En julio de 2005, este volumen fue publicado por IARC, Lyon.<sup>5</sup>

En la Clasificación de tumores de cabeza y cuello de la OMS (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, 2017) el ameloblastoma se clasifica como un grupo de tumores benignos de origen epitelial y se considera el tumor odontogénico más común, excluyendo a los odontomas.<sup>10</sup> Por último, en la clasificación de 2022, se agrega un subtipo de ameloblastoma denominado ameloblastoma adenoideo.<sup>1</sup>

### AVANCES EN LOS ANÁLISIS APLICADOS AL AMELOBLASTOMA

Desde la primera descripción de ameloblastoma (antes adamantoma) este tumor ha sido estudiado a lo largo de los años, trabajos como Thoma<sup>11</sup> o Jaconson<sup>12</sup> en los que se utilizó el microscopio, fueron el inicio de una larga lista de tecnologías aplicadas a este tumor. Posteriormente, Gianni en 1965 utilizó la microscopía electrónica para describir una neoplasia de la mandíbula<sup>13</sup> y Matsuda en 1967 utilizó esta misma para estudiar el ameloblas-

toma.<sup>14</sup> En la década de 1980 se implementó una técnica de inmunofluorescencia y autores como Vedtofte P (1981) la utilizaron para estudiar el ameloblastoma.<sup>15</sup> Después, Knapp y colaboradores, en 1982, utilizaron por primera vez la herramienta inmunohistoquímica para describir la metástasis del ameloblastoma.<sup>14</sup> Pero hasta 1985, Sauk y sus colaboradores utilizaron la herramienta inmunohistoquímica para identificar los componentes de la membrana basal y los filamentos intermedios en un tumor odontogénico.<sup>16</sup>

El comportamiento atípico de este tumor hizo que los investigadores se preocuparan y tuvieron que realizar análisis más profundos. Fue en 1984 cuando se extrajo el ADN de este tumor, para ser analizado en primer lugar por citometría de flujo.<sup>17</sup> En 1988 se realizaron los primeros ensayos de hibridación *in situ* para analizar la expresión del gen que expresa la queratina en ameloblastomas humanos.<sup>18</sup> Posteriormente, Heikinheimo y sus colegas, en 1991, utilizaron la hibridación *in situ* e hibridación Northern para estudiar la expresión génica de citoqueratina (Ck) 1, 4, 8, 18 y 19 y vimentina (Vim) en gérmenes dentales fetales humanos de 13 a 24 semanas de edad, incluyendo epitelio oral suprayacente y tumores odontogénicos (N = 6) de origen epitelial (ameloblastoma) y epitelial-ectomesenquimal (fibroma ameloblástico).<sup>19</sup> Luego, Heikinheimo en 1993 comenzó a realizar experimentos utilizando ácidos nucleicos para realizar reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para análisis del receptor EGF y sus ligandos, EGF y TGF-alfa, en tejidos odontogénicos humanos neoplásicos y en desarrollo.<sup>20</sup> Por otra parte, Kumamoto en 1996 utilizó por primera vez la herramienta Western blot para analizar el antígeno reconocido por Y4 en el ameloblastoma.<sup>21</sup>

Una de las últimas tecnologías empleadas en la investigación en tumores odontogénicos ha sido utilizada por Carici, en 2003, utilizando microarreglos de ADNc en un tumor odontogénico maligno de células granulares.<sup>22</sup> Crincoli, en 2006, utilizó la microscopía de barrido láser confocal para analizar un caso de odontoma complejo.<sup>23</sup> En 2012, García-Muñoz y colaboradores utilizaron por primera vez la tecnología proteómica para comparar el perfil proteico de proteínas en mixomas odontogénicos versus folículos dentales.<sup>24</sup> Finalmente, se utilizó la electroforesis bidimensional y espectrometría de masas (MS) en tiempo de desorción-ionización-matriz asistida por láser para analizar el carcinoma ameloblástico y el ameloblastoma (*Tabla 1*).<sup>25</sup>

## DISCUSIÓN

La mayoría de los tumores odontogénicos parecen surgir *de novo*, sin un factor causal aparente. Aunque la patogenia del ameloblastoma sigue sin estar clara, varios autores han invocado numerosas teorías para dilucidar el desarrollo y comportamiento de estos tumores.

Recientemente, los estudios se han centrado cada vez más en los aspectos moleculares de la patogénesis del ameloblastoma para identificar posibles dianas terapéuticas. Sin embargo, el trasfondo molecular del desarrollo del ameloblastoma sigue sin estar claro.

En un intento por dilucidar las diferencias en el comportamiento de las células tumorales, los estudios han sugerido que el aumento de la expresión de proteínas asociadas con el metabolismo celular puede ser ventajoso para que estas células proliferen.<sup>26</sup>

También se ha estimado que durante la formación dental están implicados aproximadamente la expresión de 300 genes y aproximadamente 100 factores de transcripción<sup>27</sup> que pueden jugar un papel importante en el desarrollo del ameloblastoma.

Cada cambio celular, incluida la proliferación, diferenciación y tumorigénesis, se produce mediante la activación o inactivación de las vías de señalización molecular relacionadas.<sup>28</sup>

Estudios genéticos recientes que utilizaron tejido tumoral, líneas celulares y ratones transgénicos han mostrado varias mutaciones genéticas en el ameloblastoma. Los estudios identificaron mutaciones somáticas y de activación recurrentes en las vías de señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK)<sup>29</sup> y de Sonic hedgehog (SHH).<sup>30</sup>

Las mutaciones en la vía MAPK identificadas en el ameloblastoma incluyen los genes BRAF, RAS y el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2).<sup>31</sup> Estas mutaciones se han detectado previamente en otros tumores, sobre todo en el melanoma maligno.<sup>32</sup>

En conjunto, aproximadamente 79% de los ameloblastomas muestran mutaciones BRAF, RAS y FGFR2. BRAF es una proteína cinasa de serina/treonina que activa la señalización *downstream* y aumenta la proliferación celular, la supervivencia y la transformación neoplásica.<sup>33</sup>

Kurppa y colaboradores describieron por primera vez una alta frecuencia de mutaciones BRAF cuando revelaron que 15 de las 24 muestras (63%) mostraban mutaciones BRAF 600E.<sup>34</sup>

Posteriormente, más estudios encontraron una incidencia igualmente alta de BRAF V600E y mutaciones *wild-type* en el ameloblastoma. La mutación BRAF V600E implica una sustitución de glutamato por valina en el codón 600. La incidencia de la mutación BRAF V600E osciló entre 43 y 82% de los tumores estudiados. Brown y colaboradores encontraron que la mutación BRAF está presente en 88% de sus casos. Los autores observaron que 62% de las mutaciones son BRAF V600E y estos pacientes tienen una edad de inicio más joven (media 34.5 años) en comparación con los casos de BRAF de *wild-type* (media 53.6 años). Los ameloblastomas con mutaciones de *wild-type* BRAF también ocurrieron con más frecuencia en el maxilar que en la mandíbula y sufrieron recurrencias más tempranas.<sup>29</sup>

RAS es un gen que actúa corriente arriba de BRAF, mientras que FGFR2 es un activador de la señalización de MAPK unido a la membrana. Las mutaciones RAS y FGFR2 ocurrieron en 28% de los ameloblastomas estudiados.<sup>35</sup>

Las mutaciones en la vía de señalización SHH identificadas en el ameloblastoma incluyen el gen SMO, el cual codifica un receptor acoplado a proteína G y es un componente efector de señalización de la vía de señalización SHH. Un estudio de Gultekin y su grupo analizaron 62 pacientes con ameloblastoma y se identificaron mutaciones genéticas en 92% de estos pacientes.<sup>36</sup>

Se detectaron mutaciones SMO en 14% de los pacientes, mientras que 60% de ellos tenían la mutación BRAF V600E. Sweeney y colaboradores examinaron 28 ameloblastomas y encontraron que 39% tenía mutaciones SMO y 46% tenían mutaciones BRAF.<sup>31</sup>

**Tabla 1:** Herramientas moleculares que han sido utilizadas para el estudio del ameloblastoma.

Autor y fecha	Herramienta molecular
Thoma, Jaconson (1946)	Microscopio
Matsuda (1967)	Microscopía electrónica
Vedtofte (1981)	Inmunofluorescencia
Krecibergs (1984)	Citometría de flujo
Luo (1988)	Hibridación <i>in situ</i>
Heikinheimo (1993)	Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)
Kumamoto (1996)	Western Blot
Carici (2003)	Microarreglos de DNA
García (2012)	Proteómica
García (2014)	Electroforesis bidimensional y espectrometría de masas

**Tabla 2:** Genes más comúnmente afectados en la patogénesis del ameloblastoma.

Mutaciones más comunes	Función
Proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK)	Proliferación celular
Sonic hedgehog (SHH)	Odontogénesis
BRAF V600E	Proliferación celular
RAS	Gen <i>upstream</i> de BRAF
Receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2)	Activador de la señalización de MAPK
Smoothed (SMO)	Odontogénesis

Su estudio también mostró que las mutaciones SMO y BRAF tendían a ser mutuamente excluyentes y solo un caso mostraba ambas mutaciones. Las mutaciones SMO predominaron en el maxilar (57%), mientras que las mutaciones BRAF ocurrieron principalmente en la mandíbula (75%). La mutación SMO también parece estar asociada con una mayor recurrencia del ameloblastoma. Se puede postular que tener una mutación SMO podría conferir un peor pronóstico en pacientes con ameloblastoma.<sup>37</sup>

Sin embargo, con la evidencia actual disponible, no se puede determinar si las mutaciones SMO y BRAF corresponden a subtipos histológicos específicos de ameloblastoma. Heikinheimo y colaboradores informaron que la mutación BRAF V600E se encontró en los tres subtipos histopatológicos de ameloblastoma uniuquístico y con una frecuencia similar a la del ameloblastoma convencional.<sup>38</sup>

Otro estudio de Pereira y colegas encontraron que 62.5% de los ameloblastomas uniuquísticos mandibulares presentaban mutación BRAF V600E y ninguno de ellos presentaba mutación en SMO.<sup>39</sup> En conjunto, los datos sugieren que la mutación BRAF V600E es más común que la mutación SMO en el ameloblastoma uniuquístico (Tabla 2).<sup>40</sup>

## CONCLUSIÓN

Finalmente podemos concluir que la presencia o ausencia de esta mutación se correlaciona con varias características clínico-patológicas, incluida la ubicación, la edad en el momento del diagnóstico, la histología y el pronóstico. También se ha demostrado que esta mutación es específica de los tumores ameloblásticos, lo que sugiere un papel potencial como marcador de diagnóstico. Los datos clínicos *in vitro* y anecdóticos implican a la inhibición de la vía

MAPK como una opción de tratamiento futura prometedora para el ameloblastoma.<sup>29</sup> Sin embargo, se necesitan más estudios para verificar estas teorías.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todas las personas que han sido participantes de este trabajo, así como a la Universidad Nacional Autónoma de México.

## REFERENCIAS

- Vered M, Wright JM. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumours. *Head Neck Pathol.* 2022; 16 (1): 63-75. doi: 10.1007/s12105-021-01404-7.
- Neville. *Oral and maxillofacial pathology.* Elsevier; 2016.
- Rajendra Santosh AB, Ogle OE. Odontogenic tumors. *Dent Clin North Am.* 2020; 64 (1): 121-138.
- Brown NA, Betz BL. Ameloblastoma: a review of recent molecular pathogenetic discoveries. *Biomark Cancer.* 2015; 7s2: BIC. S29329.
- Philipsen HP, Reichart PA. Classification of odontogenic tumours. A historical review. *J Oral Pathol Med.* 2006; 35 (9): 525-529.
- Sutton JB. Odontomes. *Am J Dent Sci.* 1888; 21 (9): 405.
- Lucas RB. *Pathology of tumours of the oral tissues.* Churchill Livingstone; 1984.
- Pindborg J. A calcifying epithelial odontogenic tumor. *Cancer.* 1958; 11 (4): 838-843.
- Kramer IR. International histological classification of tumours. *Histol Typing Odontogenic Tumours.* 1992.
- Wright JM, Vered M. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumors. *Head Neck Pathol.* 2017; 11 (1): 68-77.
- Thoma KH, Goldman HM. Odontogenic tumors: A classification based on observations of the epithelial, mesenchymal, and mixed varieties. *Am J Pathol.* 1946; 22 (3): 433.
- Jacobson JK. The odontomas: two case reports. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1946; 32 (2): A147-152.
- Gianni E. Primary neoplasms of the jaw. Electron microscopic aspects and enzyme-histotopicochemical studies. *Minerva Stomatol.* 1965; 14 (7): 392.
- Knapp RH, Wick MR, Scheithauer BW, Unni KK. Adamantinoma of bone. *Virchows Arch A.* 1982; 398 (1): 75-86.
- Vedtofte P, Dabelsteen E. Receptors for the lectins wheat germ: Ricinus Communis I and Soybean in Ameloblastomas and Normal Oral Mucosa. *Acta Pathol Microbiol Scand [A].* 1981; 89 (1-6): 439-449.
- Sauk J, Cocking-Johnson D, Warings M. Identification of basement membrane components and intermediate filaments in calcifying epithelial odontogenic tumors. *J Oral Pathol Med.* 1985; 14 (2): 133-140.
- Kreicbergs A, Silvfersward C, Tribukait B. Flow DNA analysis of primary bone tumors. Relationship between cellular DNA content and histopathologic classification. *Cancer.* 1984; 53 (1): 129-136.
- Luo W, Roop D, Lau E, Melrose R, Mostofi R, Stenman G et al. In situ hybridization analysis of keratin gene expression in human ameloblastomas. *J Oral Pathol Med.* 1988; 17 (9-10): 534-540.
- Heikinheimo K, Sandberg M, Happonen R, Virtanen I, Bosch F. Cytoskeletal gene expression in normal and neoplastic human

- odontogenic epithelia. *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* 1991; 65 (6): 688-701.
20. Heikinheimo K, Voutilainen R, Happonen R, Miettinen P. EGF receptor and its ligands, EGF and TGF- $\alpha$ , in developing and neoplastic human odontogenic tissues. *Int J Dev Biol.* 1993; 37 (3): 387-396.
  21. Kumamoto H, Mryazawa M, Ooya K. Characterization of novel monoclonal antibodies raised against formalin-fixed, paraffin-embedded human ameloblastoma. *J Oral Pathol Med.* 1996; 25 (9): 484-490.
  22. Carinci F, Francioso F, Rubini C, Fioroni M, Tosi L, Pezzetti F et al. Genetic portrait of malignant granular cell odontogenic tumour. *Oral Oncol.* 2003; 39 (1): 69-77.
  23. Crincoli V, Scivetti M, Di MB, Lucchese A, Favia G. Complex odontoma: confocal laser scanning microscopy analysis of a case. *Minerva Stomatol.* 2006; 55 (5): 315-319.
  24. García-Muñoz A, Rodríguez MA, Bologna-Molina R, Cázares-Raga FE, Hernández-Hernández FC, Farfán-Morales JE et al. The orosomucoid 1 protein ( $\alpha$ 1 acid glycoprotein) is overexpressed in odontogenic myxoma. *Proteome Sci.* 2012; 10 (1): 49.
  25. García-Muñoz A, Bologna-Molina R, Aldape-Barrios B, Licéaga-Escalera C, Montoya-Pérez LA, Rodríguez MA. Identification of proteins with increased levels in ameloblastic carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72 (6): 1183-1196.
  26. Vasconcelos RC, de Oliveira Moura JMB, Lacerda Brasileiro Junior V, da Silveira ÉJD, de Souza LB. Immunohistochemical expression of GLUT-1, GLUT-3, and carbonic anhydrase IX in benign odontogenic lesions. *J Oral Pathol Med.* 2016; 45 (9): 712-717.
  27. Jernvall J, Thesleff I. Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mech Dev.* 2000; 92 (1): 19-29.
  28. Nagi R, Sahu S, Rakesh N. Molecular and genetic aspects in the etiopathogenesis of ameloblastoma: An update. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP.* 2016; 20 (3): 497.
  29. Brown NA, Betz BL. Ameloblastoma: A Review of Recent Molecular Pathogenetic Discoveries. *Biomark Cancer.* 2015; 7 (Suppl 2): 19-24.
  30. Mishra P, Panda A, Bandyopadhyay A, Kumar H, Mohiddin G. Sonic hedgehog signalling pathway and ameloblastoma - a review. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9: ZE10-13.
  31. Sweeney RT, McClary AC, Myers BR, Biscocho J, Neahring L, Kwei KA et al. Identification of recurrent SMO and BRAF mutations in ameloblastomas. *Nat Genet.* 2014; 46: 722-725.
  32. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002; 417: 949-954.
  33. Niault TS, Baccharini M. Targets of raf in tumorigenesis. *Carcinogenesis.* 2010; 31: 1165-1174.
  34. Kurppa KJ, Caton J, Morgan PR, Ristimäki A, Ruhin B, Kellokoski J et al. High frequency of BRAF V600E mutations in ameloblastoma. *J Pathol.* 2014; 232: 492-498.
  35. Wright JM, Vered M. Update from the 4th edition of the World Health organization classification of head and neck tumours: odontogenic and maxillofacial bone tumors. *Head Neck Pathol* 2017; 11: 68-77.
  36. Gultekin SE, Aziz R, Heydt C, Senguven B, Zoller J, Safi AF et al. The landscape of genetic alterations in ameloblastomas relates to clinical features. *Virchows Arch.* 2018; 472: 807-814.
  37. Brown NA, Rolland D, McHugh JB, Weigelin HC, Zhao L, Lim MS et al. Activating FGFR2-RAS-BRAF mutations in ameloblastoma. *Clin Canc Res.* 2014; 20: 5517-5526.
  38. Heikinheimo K, Huhtala JM, Thiel A, Kurppa KJ, Heikinheimo H, Kovac M et al. The mutational profile of unicystic ameloblastoma. *J Dent Res.* 2019; 98: 54-60.
  39. Pereira NB, Pereira KM, Coura BP, Diniz MG, de Castro WH, Gomes CC et al. BRAFV600E mutation in the diagnosis of unicystic ameloblastoma. *J Oral Pathol Med.* 2016; 45: 780-785.
  40. Shi HA, Ng CWB, Kwa CT, Sim QXC. Ameloblastoma: a succinct review of the classification, genetic understanding and novel molecular targeted therapies. *Surgeon.* 2021; 19 (4): 238-243.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.