

Mixoma odontogénico presenta mutaciones CTNNB1 sin alteraciones en BRAF-V600E

Odontogenic Myxoma shows CTNNB1 mutations without BRAF-V600E alterations

TRABAJOS TERMINADOS
O AVANCES DE RESULTADOS

(Maestría en Ciencias Odontológicas)

AUTORÍA

- Felipe Martins Silveira¹
- Paula Gendra Maza¹
- Estefanía Sicco¹
- Lauren Frenzel Schuch¹
- Vanesa Pereira-Prado¹
- Florencia Lamela¹
- Maria Luisa Paparella²
- Ana Carolina Uchoa Vasconcelos³
- Manoela Domingues Martins⁴
- Sven Niklander⁵
- Ronell Bologna-Molina¹

- 1 Facultad de Odontología, Universidad de la República (Uruguay).
- 2 Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (Argentina).
- 3 Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas (Brasil).
- 4 Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Brasil).
- 5 Facultad de Odontología, Universidad Andres Bello (Chile).

Resumen

Introducción: El mixoma odontogénico (MO) es un tumor benigno poco frecuente, de origen mesenquimal, que se desarrolla en los maxilares y presenta un comportamiento localmente agresivo. Su patogénesis aún no ha sido completamente esclarecida, y los mecanismos moleculares involucrados en su desarrollo y progresión permanecen en gran parte desconocidos. **Objetivo:** Investigar la presencia de variaciones de nucleótido único (SNVs) y la expresión proteica de Beta-Catenina y BRAF en MO. **Materiales y métodos:** Se analizaron muestras incluidas en parafina y fijadas en formol de nueve casos de MO. Se realizaron ensayos inmunohistoquímicos para evaluar la expresión proteica de Beta-Catenina y BRAF, y se emplearon la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la secuenciación bidireccional para detectar secuencias génicas en estado silvestre o mutado. **Resultados:** La Beta-Catenina presentó inmunorreactividad débil en las células neoplásicas de cuatro casos (44,4%) y en el epitelio odontogénico de un caso (11,1%). La secuenciación reveló un gen CTNNB1 wild type en cuatro casos, mientras que cinco mostraron una mutación puntual en el codón GAC (G>A), lo que podría resultar en una sustitución de ácido aspártico por asparagina. Todos los casos fueron negativos para la expresión de BRAF-V600E por inmunohistoquímica, y la secuenciación confirmó la presencia del gen BRAF wild type en todas las muestras. **Discusión:** Los mixomas odontogénicos analizados en este estudio presentaron frecuentemente mutaciones en CTNNB1, acompañadas de una débil expresión de Beta-Catenina. No se detectaron mutaciones BRAF-V600E, lo que sugiere que las alteraciones en BRAF no están implicadas en estos tumores. **Conclusiones:** Estos hallazgos ofrecen nuevas perspectivas sobre el perfil molecular del mixoma odontogénico y pueden contribuir al esclarecimiento de los mecanismos involucrados en su desarrollo y comportamiento biológico, con potencial para orientar enfoques futuros para su manejo o tratamiento.

Palabras clave: Mixoma odontogénico, inmunohistoquímica, análisis molecular



Abstract

Introduction: Odontogenic myxoma (OM) is a rare benign tumor of mesenchymal origin that develops in the jaws and exhibits locally aggressive behavior. Its pathogenesis is not yet fully understood, and the molecular mechanisms involved in its development and progression remain largely unknown. **Objectives:** To investigate the presence of single nucleotide variations (SNVs) and the protein expression of Beta-Catenin and BRAF in OM. **Materials and methods:** Formalin-fixed, paraffin-embedded samples from nine cases of OM were analyzed. Immunohistochemistry was performed to assess protein expression of Beta-Catenin and BRAF, and polymerase chain reaction (PCR) followed by bidirectional sequencing was used to detect wild-type or mutated gene sequences. **Results:** Beta-Catenin showed weak immunoreactivity in the neoplastic cells of four cases (44.4%) and in the odontogenic epithelium of one case (11.1%). Sequencing revealed a wild-type CTNNB1 gene in four cases, while five cases presented a point mutation at codon GAC (G>A), potentially resulting in an aspartic acid to asparagine substitution. All cases were negative for BRAF-V600E expression by immunohistochemistry, and sequencing confirmed the presence of the wild-type BRAF gene in all samples. **Discussion:** The odontogenic myxomas analyzed in this study frequently harbored CTNNB1 mutations, accompanied by weak Beta-Catenin expression. No BRAF-V600E mutations were detected, suggesting that BRAF alterations are not involved in these tumors. **Conclusions:** These findings provide new insights into the molecular profile of odontogenic myxoma and may contribute to clarifying the mechanisms involved in its development and biological behavior, with potential implications for future management strategies.

Key words: Odontogenic myxoma, immunohistochemistry, molecular analysis

REFERENCIAS

1. Pankam J, Kitkumthorn N, Khovidhunkit SP, Bumalee D, Lapthanasupkul P. Analysis of Oncogene Mutations in Odontogenic Myxoma. *Mod Pathol*. 2025;28:100856.
2. Kleijn TG, Ameline B, Schreuder WH, Kooistra W, Doff JJ, Witjes M, Pichardo SEC, Lausová T, Koppes SA, van den Hout MFCM, van Engen- van Grunsven ICH, Flucke UE, de Lange J, Szuhai K, Briaire-de Bruijn IH, Savci-Heijink DC, Suurmeijer AJH, Bovée JVMG, von Deimling A, Baumhoer D, Cleven AHG. Odontogenic Myxomas Harbor Recurrent Copy Number Alterations and a Distinct Methylation Signature. *Am J Surg Pathol*. 2024;48(10):1224-1232.
3. de Siqueira EC, de Sousa SF, Carlos R, de Andrade BAB, Romañach MJ, Gomez RS, Gomes CC. Odontogenic myxomas lack PDGFRB mutations reported in myofibromas. *J Oral Pathol Med*. 2020;49(3):278- 283.
4. Bologna-Molina R, Mosqueda-Taylor A, Domínguez-Malagón H, Salazar- Rodríguez S, Tapia G, González-González R, Molina-Frechero N. Immunolocalization of VEGF-A and orosomucoid-1 in odontogenic myxoma. *Rom J Morphol Embryol*. 2015;56(2):465-73.
5. Gomes CC, Diniz MG, Duarte AP, Bernardes VF, Gomez RS. Molecular review of odontogenic myxoma. *Oral Oncol*. 2011 May;47(5):325-8.