

## Caracterización de un modelo tumoral bajo condiciones de estrés crónico

Sonia Montero-Molina, Diana Caballero-Hernández\*, Ricardo Gómez-Flores, Patricia Tamez-Guerra, Moisés Franco-Molina, Cristina Rodríguez Padilla.

Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Biológicas, Laboratorio de Inmunología y Virología, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México.

\*decaballero@outlook.es

**Palabras clave:** linfoma, cáncer, distrés, modelos animales, L5178Y

### Introducción

El estrés crónico se asocia con diversas enfermedades de carácter crónico e infeccioso, afectando también de manera importante la iniciación y progresión del cáncer a través de diversos mecanismos moleculares y celulares, no del todo dilucidados. En el presente trabajo se estudió el efecto de un paradigma de estrés crónico sobre el linfoma murino L5178YR [1], se evaluaron la progresión del linfoma subcutáneo en ratones Balb/c, se cuantificaron los niveles plasmáticos de hormonas indicadoras del estrés y de citocinas inflamatorias, esto con la finalidad de determinar su utilidad como modelo para estudiar los efectos de estrés crónico sobre el cáncer *in vivo*.

### Parte experimental

Los procedimientos experimentales que se llevaron a cabo con animales fueron revisados y aprobados por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Experimentación del Laboratorio de Inmunología y Virología, Facultad de Ciencias Biológicas, U.A.N.L. Se obtuvieron ratones hembra Balb/c de 8 semanas de edad, se alojaron en jaulas microventiladas con acceso a agua y alimento ad libitum con un ciclo luz/oscuridad de 12 h (6AM-6PM), una temperatura ambiental controlada de 22°C y humedad relativa de 45°C. Se les permitió 3 semanas de adaptación antes de comenzar el protocolo de estrés. Se distribuyeron en 4 grupos experimentales: grupos control sin tumor (condiciones de reposo ó estrés crónico, n=3) y grupos con inducción de tumor (condiciones de reposo ó estrés crónico, n=4).

Al cumplir las 11 semanas de edad, los ratones fueron sometidos diariamente a paradigmas de estrés crónico por inmovilización (30') o nado forzado (15') durante un periodo de 24 días [2]. Durante este periodo, se evaluó la ganancia de peso corporal y la progresión del peso y volumen tumoral. Tras finalizar el protocolo, los ratones se sacrificaron y se obtuvo la sangre y se extrajo el tumor, los cuales se procesaron y almacenaron para su posterior análisis. Se midieron los niveles plasmáticos de corticosterona y norepinefrina por ELISA comercial y citocinas inflamatorias por citometría de flujo usando un kit comercial (Mouse Inflammation Kit, BD Cytometric Bead Array (CBA), siguiendo en ambos casos las instrucciones del fabricante.

### Resultados y Discusión

Uno de los principales indicadores del estrés es la pérdida de peso corporal. Se midió el peso de los ratones en los días 0, 7,

12, 15, 20 y 23. El grupo control bajo estrés crónico sufrió una pérdida de peso del 5-10%. Esta misma tendencia se observa en los grupos portadores de tumor, con una menor ganancia de peso (5%) bajo estrés crónico que en reposo (15%). A continuación, se evaluó la evolución del peso y volumen tumoral que fueron significativamente mayores en el grupo de estrés crónico en los días 12 y 15, pero no al final del protocolo. Sin embargo, se presentó una progresión más rápida del tumor en presencia de estrés crónico.

Para corroborar la activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal y del sistema simpático en respuesta al estrés crónico se midieron los niveles plasmáticos de las hormonas del estrés: corticosterona y norepinefrina [3]. Con respecto a corticosterona, no hubo una diferencia significativa entre los grupos sin tumor, mientras que en los grupos portadores de tumor se encontraron niveles más altos ( $p < 0.05$ ) en condiciones de estrés crónico que en reposo. En cuanto a los niveles de norepinefrina (NE), no se observó diferencia entre las dos variables de interés: estrés crónico o reposo. En cambio, en plasma la concentración fue de 4-5 veces mayor en los animales con tumor que en animales sanos. Esto parece sugerir que la elevación en la NE no se debió tanto a la inducción del estrés crónico como a la presencia del tumor en el organismo, ya que éste es una forma de estrés en sí mismo. No se observaron diferencias en los niveles de las citocinas inflamatorias cuantificadas en plasma en ninguno de los grupos.

### Conclusiones

El protocolo de estrés crónico empleado ocasionó una pérdida de peso en ratones Balb/c hembras, así como una progresión más rápida del tumor en animales estresados. Se observaron variaciones en las hormonas del estrés en presencia de tumor, pero no en los grupos control. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a las citocinas inflamatorias plasmáticas.

### Referencias

1. Gomez-Flores, R., et al. Increased survival of tumor-bearing mice by delta opioid SNC. *Anticancer Res.* 2005, **25** (6):4563-4567.
2. Zamora-Gonzalez, E., et al. A chronic combinatory stress model that activates the HPA axis and avoids habituation in BALB/C mice. *J Neurosci. Methods.* 2013, **213**(1): 70-75.
3. Thaker, P.H.; Sood, A.K. Neuroendocrine influences on cancer biology. *Sem. Cancer Biol.* 2008, **18**:164-170.