

ONCOLOGÍA

POSIBLE PAPEL DEL ÓXIDO NÍTRICO EN LOS TUMORES MAMARIOS CANINOS

M. Suárez¹, M. Sánchez de la Muela², C. García³, P. García Fernández², E. Vara³

¹ Servicio Cirugía Pequeños Animales. Hospital Clínico Veterinario Complutense ² Dpto. Medicina y Cirugía Animal. Fac. Veterinaria. UCM ³ Dpto. Bioquímica y Biología Molecular. Fac Medicina. UCM

Caso clínico

Objetivos del estudio

Los tumores de mama (TM) son la neoplasia más común en la perra. En la aparición y desarrollo de esta enfermedad participan factores endocrinos, genéticos, ambientales e inmunológicos. Existe una asociación muy importante entre inflamación y oncogénesis. Paradójicamente, la respuesta inflamatoria a menudo favorece el crecimiento de los tumores. El óxido nítrico (NO) es un radical libre que juega un papel crucial en la homeostasis cardiovascular, neuronal e inmune. Sin embargo, a pesar de sus funciones fisiológicas, es también un mediador inflamatorio al que se le concede cada vez más importancia en carcinogénesis. Hasta el momento, no se ha estudiado su posible papel en oncología canina. La síntesis de NO está catalizada por el enzima NO sintasa (NOS). Existen tres isoformas de la NOS. Dos de ellas, la neuronal (NOSn o NOSI) y la endotelial (NOSe o NOSIII) están presentes de forma constitutiva en el organismo. La expresión de una tercera isoforma, la NOSi o NOSII, es inducida bajo determinadas condiciones, como la inflamación. El objetivo de este estudio fue investigar un posible papel del NO en los TM caninos, comparando la concentración plasmática de NO en perras sanas y perras con TM, así como la expresión de las distintas isoformas de NOS. Además, se estudió el papel del tejido mamario como potencial fuente de NO.

Materiales y métodos

Para ello, se emplearon 16 perras con TM que acudieron al HCVC para el tratamiento quirúrgico de esta patología, y se compararon con perras sanas (grupo control). La concentración plasmá-

tica de NO se determinó mediante la reacción de Griess. La expresión de las isoformas constitutivas e inducibles de NOS se determinó mediante Western Blotting, analizando plasma y tejido mamario macroscópicamente normal de la mama con tumor y de la glándula adyacente, sin tumor. El análisis se realizó mediante la comparación de medias por métodos no paramétricos. Para las comparaciones entre grupos se ha empleado el test de Kruskal-Wallis y el test de Mann-Whitney para muestras independientes, con el fin de identificar el origen de las diferencias. Se consideraron resultados significativos y muy significativos unas confianzas superiores o iguales al 95% ($p<0.05$) y 99% ($p<0.01$) respectivamente.

Resultados

Los niveles plasmáticos de NO fueron más elevados en las perras con tumor en comparación a los observados en los animales control. Además, las perras con tumores malignos mostraron niveles de NO superiores a aquéllas con tumores benignos. Existió un aumento en la expresión de NOSi en el grupo TM, especialmente en las perras con tumores malignos. En el tejido mamario también encontramos una mayor expresión de NOSi en el caso de los tumores malignos, tanto en la mama con tumor como en la glándula adyacente. En el caso de los tumores benignos, si que hubo diferencias entre la mama con tumor y la adyacente, con una mayor expresión en la primera. Por el contrario, no hubo modificación en la expresión de las isoformas constitutivas ni en plasma ni en mama.

Conclusiones

Los tumores de mama aumentaron los niveles

circulantes de NO, especialmente en el caso de los malignos. Este aumento puede deberse a la actividad sintasa en la mama, ya que el tumor parece inducir la expresión de esta isoforma en tejido mamario sano o en el estroma. Parece existir una relación directa entre los niveles de NO y la gravedad del tumor, sugiriendo para esta molécula un papel como marcador de valor pronóstico en Medicina Veterinaria.

Bibliografía

- Bulut AS, Erden E, Sak SD, y cols. Significance of inducible nitric oxide synthase expression in benign and malignant breast epithelium: an immunohistochemical study of 151 cases. *Virchows Arch* 2005;447:24-30.
- Fukumura D, Jain RK. Role of nitric oxide in angiogenesis and microcirculation in tumors. *Cancer Metastasis Rev* 1998;17:77-89.
- Jadeski LC, Hum KO, Chakraborty C, Lala PK. Nitric oxide promotes murine mammary tumour growth and metastasis by stimulating tumour cell migration, invasiveness and angiogenesis. *Int J Cancer* 2000;86:30-39.
- Reveneu S, Arnould L, Jolimoy G, y cols. Nitric Oxide Synthase in Human Breast Cancer Is Associated with Tumor Grade, Proliferation Rate, and Expression of Progesterone Receptors. *Laboratory Investigation* 1999;79:1215-1225.
- Vakkala M, Kahlos K, Lakari E, y cols. Inducible nitric oxide synthase expression, apoptosis, and angiogenesis in *in situ* and invasive breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 2000;6:2408-2416.