



RESEARCH NOTE/ NOTE CIENTIFICA

SPONTANEOUS TUMORS IN MICE EXPOSED TO CIGARETTE SECOND-HAND SMOKE

TUMORES ESPONTÁNEOS EN RATONES EXPUESTOS A HUMO LATERAL DE CIGARRO

Luis Fernando Tume Farfán

Laboratorio de Biología celular y molecular. Universidad Nacional de Piura, Piura, Perú. Correo electrónico: luisferscr@gmail.com

The Biologist (Lima), 2014, vol. 12 (1), jan-jun: 171-175.

ABSTRACT

Cigarette smoke inhaled second-hand is common with different types of cigarettes and can lead to an increased risk of developing tumors if the frequency is constant. In this experiment a group of four individuals (*Mus musculus*) were exposed to second-hand cigarette smoke three times a week for four months; later the occurrence of spontaneous tumors was observed in contrast to the control group. This study provides further evidence that second-hand cigarette smoke has components that cause tumors in mice.

Keywords: Cigarette, second-hand smoke, tobacco, tumors.

RESUMEN

El humo de cigarro que se inhala muchas veces por casualidad está en diversos tipos de cigarrillos, esto conlleva a un mayor riesgo de desarrollar tumores si la periodicidad es constante. En este experimento se expuso a un grupo de cuatro individuos (*Mus musculus*) tres veces por semana durante cuatro meses al humo lateral de cigarro, donde posteriormente se observó la aparición de tumores espontáneos, a diferencia del grupo control. Este estudio aporta más evidencia que el humo del cigarro posee componentes que originan tumores en ratones.

Palabras clave: Cigarro, humo lateral, tabaco, tumores.

INTRODUCCIÓN

Fumar pasivamente es un tema contencioso (Ettlin *et al.* 1994). El humo del tabaco ha sido declarado oficialmente como un carcinógeno humano, y está implicado en miles de muertes de cáncer de pulmón y enfermedades coronarias cada año. Diferentes especies animales expuestas de diferentes formas al humo de tabaco pueden desarrollar tumores (Jung *et al.* 2013).

En algunos estudios se ha visto que los hámsteres han desarrollado sistemáticamente tumores de laringe, mientras que otros estudios en ratas y ratones han demostrado ligeros aumentos de los casos de cáncer de pulmón (Valenti *et al.* 2011).

Los efectos del humo de tabaco en los animales de laboratorio no son totalmente representativos de los efectos en los seres humanos, ya que la exposición y el desarrollo

de tumores son diferentes. El tamaño y ubicación de los tumores depende de muchos factores que bien pueden disminuir o aumentar la predisposición (Xuan *et al.* 2013, Gazdar *et al.* 2014) Sin embargo, los resultados de los estudios realizados con animales nos ayudan a entender el potencial carcinógeno del humo de tabaco (Campos *et al.* 2013)

El objetivo del presente trabajo fue determinar la aparición de tumores espontáneos en ratones frente a la exposición al humo lateral del cigarrillo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales

Se utilizaron ocho ratones (*Mus musculus*) (30-40 g) machos de dos meses aproximadamente, del Bioterio de Medicina de la Universidad Nacional de Piura, fueron mantenidos en el Laboratorio de Biología Celular de la Universidad Nacional de Piura (UNP). Los individuos fueron colocados en depósitos de vidrio bajo condiciones de laboratorio estándar. Fueron mantenidos en un ciclo luz/oscuridad constante y se les alimentó *ad libidum*. Los animales fueron divididos en dos grupos: El grupo A (n=4), fueron expuestos al humo lateral del cigarro "Hamilton" (British American Tobacco del Perú S.A.C.), el grupo B (n=4) fue expuesto al ambiente de laboratorio.

Exposición a humo lateral del cigarrillo

Los ratones fueron colocados en un recipiente transparente, con un volumen aproximado 40 x 20 x 20 cm³, donde fue colocado el grupo A. El grupo A fue expuesto durante 10 min, mientras que el grupo de control B solo se mantuvo en un ambiente de laboratorio. Los ratones fueron manipulados cuidadosamente y los cigarrillos fueron colocados dentro de un recipiente con el fin de evitar quemaduras en los individuos. El grupo A fue expuesto, tres días por semana; la

duración total de este experimento fue de cuatro meses y todas las exposiciones fueron hechas entre 8:30 am y 11:00 am (Jardina *et al.* 2010).

Extracción del tumor

Después de completar la exposición en los tiempos predeterminados se sacrificó a solo un animal que presentó el tumor, mediante técnicas estándar de acuerdo con la *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (NAP 1996). Este individuo fue anestesiado con Lidocaína 2% (2 mg·35g⁻¹) usando el protocolo de inyección en la vena de la cola, de modo que se indujo una anestesia profunda sin depresión respiratoria.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El tumor mostrado en la figura 1 se encontraba en parte inferior del abdomen muy cerca a los testículos, y el tumor en la Figura 2 se encontraba en el lado lateral del individuo. Ambos habían sido expuestos durante 120 días al humo lateral del cigarrillo, a diferencia del grupo que no se le hizo inhalar este humo, no desarrolló ningún tipo de tumor. Los efectos del humo de tabaco en los animales de laboratorio no son totalmente representativos de los efectos en los seres humanos, ya que la exposición y el desarrollo de tumores son diferentes. Sin embargo, los resultados de los estudios realizados con animales han sido variados, pero de alguna manera nos ayudan a entender el potencial carcinógeno del humo de tabaco (Valenti *et al.* 2011). Pero hay una gran cantidad de información sobre la incidencia de tumores espontáneos en ratones de laboratorio (Hardisty 1985, Lee *et al.* 2013, Talbot 2008, Xiao *et al.* 2008). La mayoría de los tumores de roedores están relacionados con la edad y los datos sobre su incidencia durante el primer año son escasos. Factores que influyen en la incidencia de tumores espontáneos son revisados por varios autores (Everett 1984,

Hardisty 1985, Gopinath 1994). Sin embargo, la mayoría de estos son los datos la vida completa de los ratones de diferentes líneas (Maita *et al.* 1988, Ettlín *et al.* 1994), por lo que se considera útil para obtener datos sobre la presencia de tumor en los animales que mueren durante su primer año de vida, debido a que los tumores observados en los animales tratados antes de la finalización de un estudio pueden plantear problemas en la interpretación, que podría ser abarcado en el futuro para aclarar si es que el tabaco causa con seguridad gran porcentaje de tumores.

El humo del cigarro provoca la aparición y el desarrollo de tumores en los animales de experimentación como en los ratones (Valenti *et al.* 2011, Viana *et al.* 2013). Dentro de este experimento no se han hecho pruebas adicionales para ver si en realidad estos tumores espontáneos son benignos o malignos. (Valenti *et al.* 2011). El humo lateral de cigarro además de esto provoca tumores en diferentes partes del cuerpo de los ratones de laboratorio *M. musculus* (Shinozaki *et al.* 2008). Esto resulta concordante con los resultados, que muestran que la aparición de tumor no se ha dado en los pulmones si no en otras parte del cuerpo.



Figura 1. Aparición de tumor en ratón macho, como lo indica la flecha de color rojo después de 68 días de exposición sin mostrar previamente tumores pulmonares.



Figura 2. Aparición de tumor en ratón hembra, como indica la flecha después de 85 días de exposición sin mostrar neoplasia pulmonar.

AGRADECIMIENTOS

A Justo Dominguez del Laboratorio de biología celular por su apoyo en la realización de este experimento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Campos, K. K.; Manso, R. G.; Gonçalves, E. G.; Silva, M. E.; Menezes, C. A. & Bezerra, F. S. 2013. Temporal analysis of oxidative effects on the pulmonary inflammatory response in mice exposed to cigarette smoke. *Cell Immunology*, 284:29-36.
- Ettlin, R. A.; Stirnimann, P. & Prentice, D. E. 1994. Cause of death in rodent toxicity and ardiologíaity studies. *Toxicology Pathology*, 22:165-178.
- Everett, R. 1984. Factors affecting spontaneous tumour incidence rates in mice: a literature review. *CRC Critical Reviews in Toxicology*, 13:235-251.
- Gazdar, A.; Robinson, L.; Oliver, D.; Xing, C.; Travis, W. D.; Soh, J.; Toyooka, S.; Watumull, L.; Xie, Y.; Kernstine, K. & Schiller, J. H. 2014. Hereditary Lung Cancer Syndrome Targets Never Smokers with Germline EGFR Gene T790M Mutations. *Journal of Thoracic Oncology*, 9: 456-463.
- Gopinath, C. 1994. Spontaneous tumour rates: their uses to support rodent bioassays. *Toxicology Pathology*, 22:160-164.
- Hardisty, J. F. 1985. Factors influencing laboratory animal spontaneous tumour profiles. *Toxicology Pathology*, 13:95-103.
- Jardima, J. R.; Bizeto, L.; Mayer, A. F. & Camelier, A. 2010. Modelo de cámara inhaladora para los estudios controlados sobre la toxicidad del humo del tabaco en los roedores. *Archivos de Bronconeumología*, 46: 455-458.
- Jung, Y. E.; Lee, J. W.; Kim, B. G.; Bae DS. 2013. Ovarian metastasis from pulmonary adenocarcinoma. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 56:341-344.
- Maita, K.; Hirano, M.; Harada, T.; Mitsumori, K.; Yoshida, A.; Takahashi, K.; Nakashima, N.; Kitazawa, T.; Enomoto, A.; Inui, K. & Shirasu, Y. 1988. Mortality, major cause of moribundity, and spontaneous tumors in CD-1 mice. *Toxicology Pathology*, 16:340-349.
- NAP (National Academy Press). 1996. *Guide for the care and use of laboratory animals*. Washington, D.C.
- Lee, K. M.; Renne, R. A.; Harbo, S. J.; Clark, M. L.; Johnson, R. E. & Gideon, K. M. 2013. 3-week inhalation exposure to cigarette smoke and/or lipopolysaccharide in AKR/J mice. *Inhalant Toxicology*, 19:23-35.
- Shinozaki, N.; Yuasa, T. & Takata, S. 2008. Cigarette smoking augments sympathetic nerve activity in patients with coronary heart disease. *International Heart Journal*, 49:261-272.
- Talbot, P. 2008. *In vitro* assessment of reproductive toxicity of tobacco smoke and its constituents. *Birth Defects Research Cancer Embryology Today*, 84:61-72.
- Valenti, V.E.; Abreu, L.C. & Ferreira, C. 2011. Efectos de la exposición al humo lateral del cigarrillo sobre el barorreflejo en ratones adultos. *Arquivos brasileiros de Cardiología*, 96: 148-153.
- Viana, C.T.; Campos, P.P.; Carvalho, L.A.; Cenedezi, J.M.; Lavall, L. & Lopes, T. 2013. Distinct types of tumors exhibit differential grade of inflammation and angiogenesis in mice. *Microvascular Research*, 86: 44-51.
- Xiao, D; Xu, Z.; Huang, X.; Longo, L. D.; Yang, S. & Zhang, L. 2008. Prenatal gender-related nicotine exposure increases blood pressure response to angiotensin II in adult offspring. *Hypertension*, 5:1239-1247.

Xuan, L. L.; Shi, J.; Yao, C. S.; Bai, J. Y.; Qu, F.; Zhang, J. L. & Hou, Q. 2013. Vam3, a resveratrol dimer, inhibits cigarette smoke-induced cell apoptosis in lungs by improving mitochondrial function. *Acta Pharmacologica Sinica*, 35:779-791.

Received March 21, 2014

Accepted April 25, 2014