

MODELOS ANIMALES DE ENFERMEDADES EN HUMANOS*

ADENOCARCINOMA DEL COLON**

Enfermedad Humana: Adenocarcinoma del colon

Modelo Animal: Adenocarcinoma colorectal espontáneo del tití

C.C. Lushbaugh, Ph D,MD., G.L. Humason, M.A y N.K. Clapp, DVM, PhD.***

Características biológicas: Los adenocarcinomas espontáneos del ciego, el colon y el recto han sido encontrados frecuentemente en tití, *Sanguinus oedipus oedipus*, tanto en animales importados como en los criados en el laboratorio y en ambos sexos. Muertes por este tipo de patología han sido reportados de dos colonias de tities ampliamente separadas entre sí: en el Centro de investigación de Tities de Oak Ridge Associated Universities (5,8,10) y en el Centro Regional de investigación de primates de Nueva Inglaterra, de la Universidad de Harvard (2). Estas observaciones son más relevantes por el contraste con la baja incidencia del cáncer del colon en otras especies de tities de las mismas colonias (no se encontró carcinoma del colon en 1513 necropsias consecutivas de *S.F. illigeri* en 20 años en comparación con 80 casos encontrados en 710 *S.o. Oedipus*) y además por la rareza de esta enfermedad en otras especies de animales.

Se han observado un total de 80 casos de cáncer del colon en esta especie. Aparentemente se requiere un promedio

de 55 meses de cautividad. La edad de los animales capturados en el campo no se conoce. El mínimo de tiempo requerido para la inducción del tumor ha sido 13 meses en un animal nacido en centro de investigación y el período más largo fue el de un animal capturado en el campo que desarrolló el tumor después de 122 meses en cautiverio.

Clínicamente la enfermedad coincide con la llamada enfermedad comsumptiva del tití (7), una causa frecuente de mortalidad en tities en cautividad, de la cual se cree que es debida a una deficiencia nutricional combinada con una colitis infecciosa de origen bacteriano o viral. A la necropsia, los animales con o sin cáncer del colon tienen comúnmente, colitis aguda, subaguda, crónica o muestran las lesiones de una colitis atrófica o en recuperación. Sin embargo, hasta el momento no se ha podido demostrar una asociación etiológica entre la colitis y el cáncer (2).

Los signos del carcinoma del colon en los tities son los siguientes: pérdida de

Traducción de Jorge E. Ossa L. Con autorización del Instituto de Patología Comparada de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos.

peso progresiva y severa (hasta 50o/o de su peso óptimo que es más o menos de 500 gramos); diarrea resistente a todo tipo de terapia; distensión abdominal; masa abdominal palpable; deshidratación y un shock tóxico terminal.

No se conocen los estados precancerosos, pero recientemente se desarrolló un examen radiológico con enema de bario y contraste de aire para demostrar un tumor primario del colon varias semanas antes de que sobrevenga la muerte (3) Fig. 1.

La inanición y la obstrucción intestinal por constricción carcinomatosa no es la única causa de muerte. La septicemia y la toxemia son frecuentes. Las metástasis linfáticas ocurren a menudo, tempranamente en la enfermedad, de tal suerte que a menudo se dificulta la determinación del sitio primario de la enfermedad. La dificultad en la detección macroscópica es precisamente la mayor diferencia biológica entre el carcinoma de los tities y el de los humanos. En los tities no hay una fase adenomatosa polipoide, pues el cáncer se origina *de novo* en la mucosa (1).

Histológicamente los carcinomas forman pocas estructuras glandulares características. Las células cancerosas parecen perder su orientación entre sí mismas. Las células malignas se encuentran distribuidas libremente, o en acinos no muy bien formados o en cordones irregulares en la lámina propia desde la cual invaden los linfáticos y se extienden a través de la capa muscular. En secciones teñidas con Hematoxilina eosina es difícil detectar un neoplasma primario, pero ello se facilita con PAS porque el cáncer contiene abundantes células en anillo que contienen mucina positiva a PAS (Fig. 2). Estudios histológicos del sitio primario y de las metástasis han revelado la presencia de

células germinales de la mucosa epitelial, células absortivas, células argentafines y una célula peculiar que contiene un quiste rodeado por una membrana celular externa que contiene vellocidades (10).

Comparación con la enfermedad humana.

El carcinoma del colon en los tities se parece a la enfermedad de los humanos en cuanto a su etiología desconocida, el tipo de célula epitelial involucrada, la aparente relación con colitis crónica, la invasividad local y la tendencia a producir metástasis tempranas. La ocurrencia del problema en ciertas familias de solamente una especie de tities (entre tres presentes en la colonia) sugiere que el cáncer tiene posiblemente una base genética, como es el caso de los humanos (6, 9), y que la dieta es menos importante que los procesos digestivos y metabólicos determinados genéticamente. El cáncer de los tities difiere del humano en que un polipo o adenoma precanceroso no se presenta en los primeros y también en su frecuencia que varía de 20o/o o más de todos los animales muertos, lo que constituye por lo menos un grado de magnitud mayor que la mortalidad en humanos por cáncer del colon.

Disponibilidad.

El tití *S.o. oedipus*, es en la actualidad una especie en peligro de extinción debido a la deforestación de las selvas colombianas. Consecuentemente, este no puede ser importado a los Estados Unidos, ni vendido comercialmente. Aunque hay varios parques zoológicos y colonias de primates en Estados Unidos y en Europa que tienen algunas parejas de tities, hay solamente tres sitios donde su número es suficientemente grande para proporcionarlos para observación y otros fines no

destructivos: El Centro médico de San Lucas-Rush-Presbiteriano de Chicahó 11; El Centro Regional de investigación de primates de New England, de la Universidad de Harvard en Southborough, MA y el Centro de Investigación de tities de las universidades asociadas de Oak Ridge en Oak Ridge, TN. Estas colonias tienen programas de reproducción con el potencial para servir de fuente permanente de animales para estudios experimentales. El tity, si bien es de fácil reproducción en cautiverio, no es fácil de mantener hasta la vida adulta (11, 12). Algunos ejemplares de segunda generación en la colonia, han sido obtenidos, pero no se conoce una tercera generación. Parece existir un problema en la transmisión de información sobre reproducción y levante de las crías de generación en generación en cautiverio (4). Debido a que este problema no está resuelto por estudios de comportamiento, la alimentación manual de los recién nacidos es la única manera de superar el abandono de los padres. El número total de ejemplares en las tres colonias se estima en 400 adultos (más o menos 200 pares) que producen aproximadamente unos 300 ejemplares al año.

AGRADECIMIENTOS:

Este informe fue basado en estudios patrocinados por el contrato No. DE-

- * "Modelos Animales de Enfermedad en Humanos", es una publicación del Registro de Patología Comparada del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos.
- ** Modelo No. 286. In: A Handbook: Animal Models of Human Disease. Fasc. 13. Eds. C.C. Capen, D.B. Hackel, T.C. Jones and G. Migaki. Registry of Comparative Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C. 1984.

A05-760R00033 entre el departamento de Energía, La Oficina de investigación de Energía y las universidades Asociadas de Oak Ridge.

NOTA DEL TRADUCTOR:

El hallazgo y caracterización de un modelo animal para el estudio de un cáncer específico de los humanos, posibilita la manipulación experimental de las diferentes variables que podrían estar involucradas en la etiología del tumor y esto a su vez permite probar algunas hipótesis sobre medidas de prevención tendientes a disminuir la incidencia del mismo. Igualmente, un buen modelo animal permite experimentar con diferentes esquemas terapéuticos (inmunoterapia, quimioterapia y cirugía) para tratar de acercarse a un tratamiento racional del problema.

El modelo animal, objeto del presente informe, es de especial importancia para nosotros, por tratarse de una especie exclusivamente colombiana y que se encuentra en vía de extinción. Esto debería invitarnos a tomar conciencia de la importancia potencial de nuestros recursos naturales y a propender por la defensa y caracterización de los mismos.

- *** Medical and Health Sciences Division, Oak Ridge Associated Universities, P.O. Box 117, Oak Ridge, TN 37830, U.S.A.

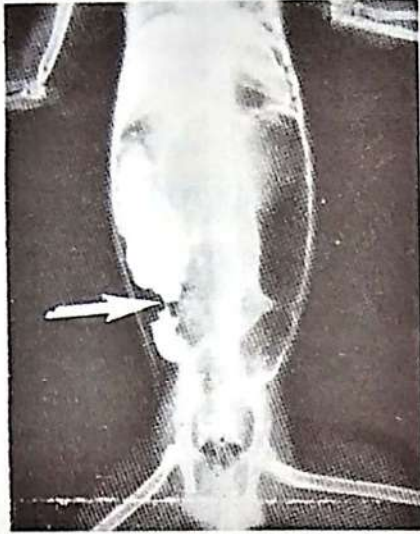


Fig. 1. Radiografía del colon de un tití con enema de doble contraste de bario, donde se observa (flecha) estrechamiento típico de un adenocarcinoma primario del colon ascendente a nivel de la unión cecal. (reducida en un 50%).

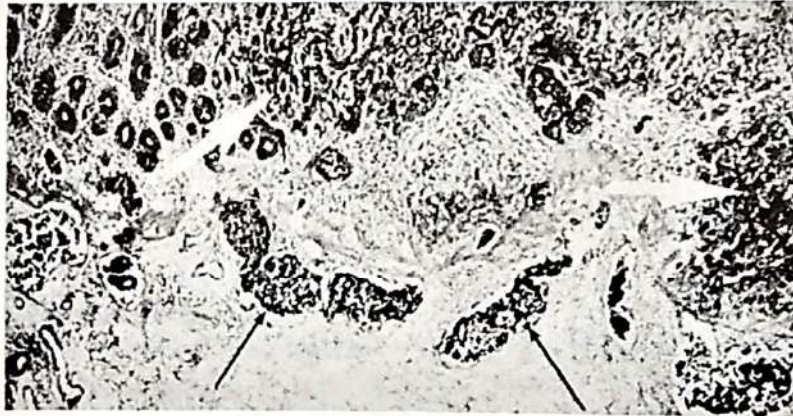


Fig. 2. Microfotografía de un adenocarcinoma primario del colon (flechas gruesas) originándose en una mucosa infiltrada por tejido linfoide y alterada por la colitis hiperplástica. Invasión de los linfáticos por células mucinosas malignas (flechas delgadas) (PAS-hematoxilina, X90).

REFERENCIAS

1. Ackerman, L.V. (1981). Gastrointestinal tract, large bowel. In Ackerman's Surgical Pathology. Surgical Pathology. Vol 1 6th ed. Rosai St. Louis, and C.V. Mosby Co, Eds. p 527.
2. Chalifoux, L.V. and R.T. Bronson. (1981). Colonic adenocarcinoma associated with chronic colitis in cotton top marmoset, *Saguinus oedipus*. *Gastroenterol.* 80:942-946.
3. Clapp, N.K, Tankersley, W., Holloway, E.C., and M.A. Henke. (in preparation). Antemorten double-contrast radiographic diagnosis of spontaneous colon carcinoma in the cotton-topped tamarin, *Seguinus oedipus*. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*
4. Epple, G. (1975). Parental behavior in *Saguinus fuscicollis* ssp. (*Callithricidae*) *Folia Primatol.* 24:221-238.
5. Lushbaugh, C.C., Humason, G.L., Swartzendruber, D.D., Richter, C.B. and N. Gengozian. (1978). Spontaneous colonic adenocarcinoma in marmosets. *Prim. Med.* 10:119-134.
6. Lynch, H.T. (1976). *Cancer genetics*, Springfield, Il. Charles C. Thomas.
7. Richter, C.B., Tankersley, W. and A. Webb. (1978). Chronic recurrent colitis: A wasting syndrome in marmosets and tamarins. 29th annual sessions, Am. Assoc. Lab. Sci. New York, Abstract 77.
8. Richter, C.B., Lushbaugh, C.C. and D.C. Swartzendruber. (1980). Cancer of the colon in cotton-topped tamarins. In *Comparative pathology of Zoo Animals*. R.J. Montali and G. Migaki, eds. Washington, D.C., Smithsonian Institution Press. pp567-571.
9. Sayer, A.M., Littlefield, L.G., DuFrain, R.J. and C.B. Richter. (1981). Analysis of mutagen-induced chromosome damage in primate species (*Saguinus oedipus oedipus*) at risk for spontaneous adenocarcinoma of the colon. *Cancer Genet. Cytogenet.* 3:161-169.
10. Swartzendruber, D.C. and C.B. Richter. (1980). Mucous and argentaffin cells in colonic adenocarcinomas of tamarins and rats. *Lab. Invest.* 43:523-529.
11. Tardid, S.D. (1982). Sexual maturation of female *Saguinus oedipus oedipus*. Doctoral Dissertation, Michigan State University.
12. Wolfe, L.G., Deinhardt, F., Ogden, J.D., Adams, M.R. and L.E. Fisher. (1975). Reproduction of wild-caught and laboratory-born marmoset species used in biomedical research (*Saguinus* sp, *Callithrix jacchus*). *Lab. Anim. Sci.* 25:802-813.