

## POBLACION MASTOCITARIA EN GLANDULAS SALIVALES DE RATA SOMETIDAS A DMBA Y CASTRACION

FONSECA, M.M. \*  
FERRARIS, M. E. \*\*  
RINS DE DAVID, M. L. \*\*\*  
GENDELMAN, H. \*\*\*\*

### R E S U M E N

En el presente trabajo se cuantifican mastocitos en relación a las modificaciones histológicas de las glándulas salivales de ratas sometidas a la castración y aplicación simultánea de DMBA.

Se utilizaron machos jóvenes Wistar, en grupos de cinco animales cada uno.

Se sacrificaron a los 12, 23 y 28 días de iniciada la experiencia. Se diseccionaron las glándulas y se fijan en formol a Ph. 7 para su estudio morfohistoquímico e histométrico.

En la glándula sublingual (GSL) se incrementa el número de mastocitos en todos los plazos estudiados, superando significativamente la población celular de la glándula submaxilar (GSM) a los 12 días de castrados. Al comparar animales sin castrar y castrados se advierte que las diferencias más notables de la población mastocitaria se presentan en GSL.

Con DMBA y castración simultánea se observa que la glándula sublingual (de por sí muy poco receptiva para el DMBA en los animales sin castrar) condiciona la respuesta tisular atípica de la glándula al efecto del cancerígeno y por ende a la población mastocitaria.

### MAST CELL POPULATION IN SALIVARY GLANDS OF RATS WHICH UNDERWENT CASTRATION AND DMBA APPLICATION

### S U M M A R Y

In this work mast cells are quantified in relation to the histological modifications of the salivary glands of rats which underwent castration and simultaneous application of DMBA.

Wistar young males were used, in groups of five animales each. They were

---

\* Profesor Asociado en Anatomía Patológica. Cátedra "B".

\*\* Profesor Titular. Cátedra de Histología "B".

\*\*\* Profesor Adjunto. Cátedra de Fisiología.

\*\*\*\* Profesor Titular de Anatomía Patológica. Cátedra "A".

sacrificed 12, 23 and 28 days after the experiment was started. The glands were dissected and fixed in 10 % formol at Ph. 7 in order to be studied morphohistochemically and histometrically.

The number of mast cells increased in the sublingual gland (SLG) at all the time periods studied, outnumbering considerably the cell population in the submaxillary gland (SMG) 12 days after the animals had been castrated. When comparing uncastrated animals with castrated ones, it is noticed that the most important differences in the mast cell population appear in the SLG.

With application of DMBA and simultaneous castration, it is observed that the sublingual gland (which normally has very little receptivity to DMBA in uncastrated animals) experiences an atypical tissue response accompanied by an increase in its mast cell population.

Se citan modificaciones numéricas en la población mastocitaria de tumores experimentales de piel, asociados a los cambios tisulares producidos por la aplicación de hidrocarburos cancerígenos como el DMBA. (3-4-21)

Los investigadores concuerdan en general que el número de mastocitos se encuentra aumentado en las etapas previas al desarrollo del carcinoma, junto a las primeras manifestaciones de la hiperplasia epitelial y tiende a disminuir cuando la masa tumoral se vuelve invasora. (2-5-13-20)

Otros autores sugieren que las células mastocíticas se relacionan con el mecanismo inmunológico del hésped o con la respuesta inflamatoria que acompaña al crecimiento del tumor. (1-9-14-18)

En algunos trabajos de nuestro grupo (6-8) hemos comprobado que la GSM de ratas normales presenta una población mastocitaria significativamente mayor que la GSL. Esta diferencia se mantiene en los animales de experimentación aún cuando las glándulas salivales son sometidas al efecto del DMBA. (12)

La GSM es más susceptible que la GSL a cambios morfológicos e histoquímicos producidos por la acción de la droga (10-11-16). También hemos observado que la castración produce un aumento significativo de la población mastocitaria en la GSM. (7-8)

Estos antecedentes nos motivaron a estudiar posibles variaciones de la población mastocitaria de las glándulas salivales en los animales sometidos simultáneamente a la castración y DMBA.

## MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron ratas machos Wistar jóvenes entre 60 a 90 días de edad.

Se castraron al iniciar la experiencia y en el mismo acto quirúrgico se colocó el pellet de 5 mg de DMBA (\*) entre la glándula submaxilar y sublingual derechas. La izquierda o contralateral se usó como testigo. Se constituyeron lotes de cinco animales cada uno. Fueron sacrificados a los 12, 23 y 28 días. Se disecaron las glándulas sublingual y submaxilar de ambos lados y se pesaron. Se fijaron en formol tamponado (Buffer fosfato) a PH 7 y al 10% para su estudio morfohistoquímico. Se utilizó hematoxilina eosina, alcian blue y aldehído fucsina (Halmi) para el recuento e identificación de mastocitos.

Recuento de mastocitos: la histometría se realizó en un área de  $15,6 \text{ mm}^2$  a 450 X; 40 campos por glándula, correspondiente a las siguientes áreas: parénquima, periductal, proliferación tubular y mixoide. Se realizaron 10 lecturas por área en cinco glándulas, lo que hace un total de 50 lecturas por área y 150 por glándula.

## RESULTADOS

Se presenta el peso de las glándulas submandibulares de animales enteros y castrados con DMBA en el gráfico N°1. La columna central en negro, indica la glándula contralateral o izquierda en la que no se colocó el pellet. La glándula con DMBA (derecha) en todos los casos presenta diferencias de peso que son estadísticamente significativas con respecto a las contralaterales usadas como testigos. A los 12 días de experiencia el peso de las glándulas de los animales castrados, está disminuído significativamente con respecto a los enteros, tanto las contralaterales, como las que contienen el pellet.

Sin embargo a los 23 días, aunque las diferencias de las glándulas contralaterales siguen siendo significativas, cuando poseen el DMBA son semejantes.

A los 28 días todos los pesos de las glándulas contralaterales y con DMBA en animales enteros y castrados eran similares.

En el gráfico N°2 se presenta el promedio del número de mastocitos por área comparando animales enteros y castrados con DMBA. En ambas glándulas de animales intactos a los 28 días hay un incremento estadísticamente significativo de mastocitos con respecto a los 12 días. En animales castrados el mayor

---

(\*) Sigma: 1-2 dimetil, 9-10 bencetrazene (DMBA).

incremento se presenta a los 12 días en la glándula sublingual (foto 1) y a los 28 en submaxilar.

## DISCUSION

Se han obtenido hallazgos contradictorios con referencia al contenido de mastocitos en tumores de distinta localización. La población mastocitaria se incrementa en tumores cutáneos producidos experimentalmente con DMBA y otros hidrocarburos cancerígenos. (3-4-15-21)

Asboe y Hansen (2) demostraron la presencia de grandes cantidades de mastocitos en el cáncer experimental de piel en las etapas precedentes al desarrollo del carcinoma.

En tumores benignos de glándula mamaria (Simpson, 1962) producidos con DMBA se describe un hecho semejante. En todas éstas experiencias se menciona una asociación de mastocitos con la proliferación epitelial. Nosotros observamos éstas células bajo dos aspectos fundamentales: DMBA y castración. El DMBA en glándula submaxilar determina un aumento manifiesto del número de mastocitos (12-17). El efecto deletéreo de la castración sobre glándula (10-19) también determina un incremento mastocitario, hecho que ya observamos en trabajos anteriores. (7-8)

La gonadectomía influye sobre la estructura de las glándulas en su peso y tamaño. (19)

Los pesos de las glándulas con DMBA aumentan, mientras que las contralaterales (utilizadas como testigos) disminuyen; probablemente por el efecto de la castración, esto es más notable a los 12 días de la experiencia. El número de mastocitos en todas las etapas se ve incrementado, pero es la glándula sublingual la que presenta modificaciones más notables y podríamos decir que en ella se han sumado las dos variables estudiadas: castración y DMBA. Sin embargo, esta es una glándula menos reactiva que la submaxilar, en numerosas situaciones experimentales. En este estudio, se observa un incremento del número de mastocitos en todos los plazos analizados, superando significativamente la población de submaxilar a los 12 días de castrados, correspondiendo morfohistoquímicamente al inicio del desarrollo de la masa tumoral. Al comparar ambas experiencias entre animales enteros y castrados, se advierte que las diferencias más notables de la población mastocitaria se presentan ahora en la sublingual.

Posiblemente la castración condiciona la proliferación

celular atípica en respuesta al DMBA. Estas circunstancias determinan cambios en la población mastocitaria de la glándula sublingual, que interpretamos como consecuencia de la castración más la respuesta proliferativa de la glándula.

En el gráfico N°3 de animales castrados, se detallan las diferentes zonas en las que se realizó el recuento mastocitario: proliferación tubular, área periductal, parénquima y mixoide. Hay grandes variaciones en las mismas zonas con respecto a ambas glándulas, sin embargo en GSM a los 23 días disminuyen los mastocitos del parénquima glandular. Se incrementan de manera notable a los 28 días, lo que podría explicar el aumento del número total de mastocitos que se observa en el gráfico 2 en esta etapa de la experiencia.

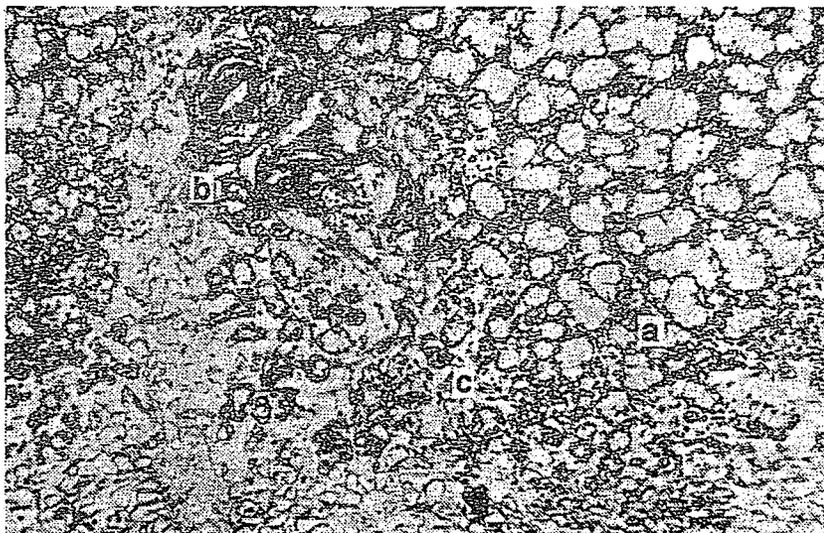


Foto 1: Glándula sublingual. Animal castrado y DMBA 12 días de aplicación. Coloración Hematoxilina eosina-Aldehído fucsina. 100 aumentos.

a) Proliferación de acinos, b) proliferación de túbulos con signos de atipía celular. Asociada a estas proliferaciones encontramos la población mastocitaria aumentada (c).

GRAFICO N°1

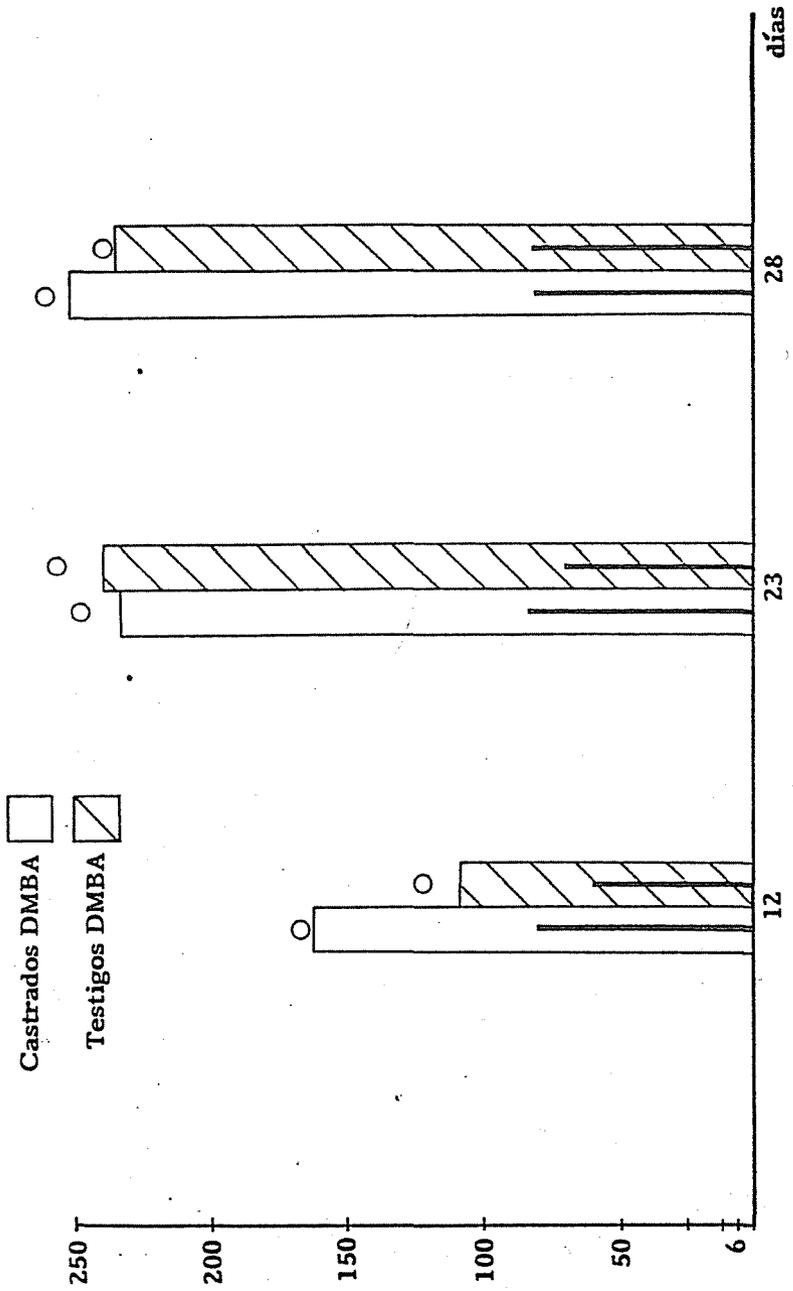
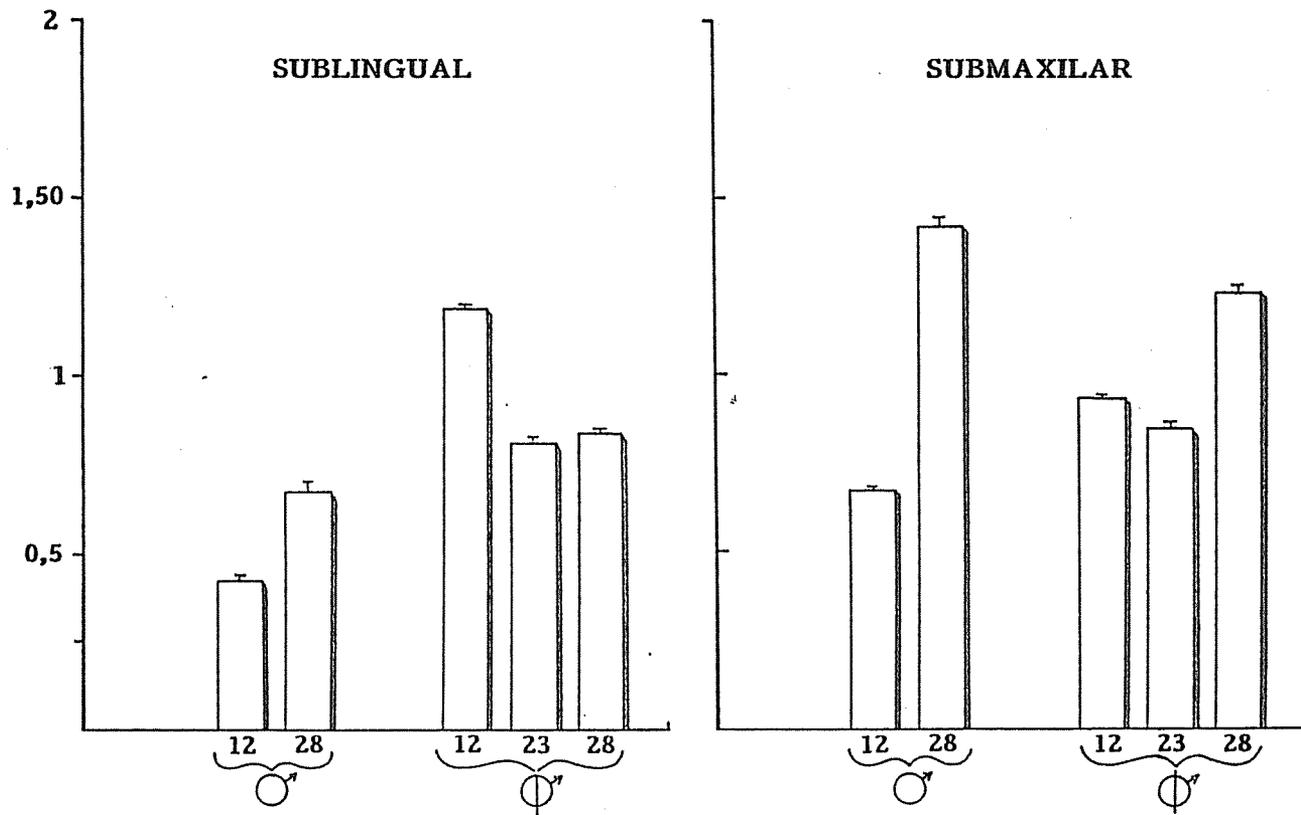
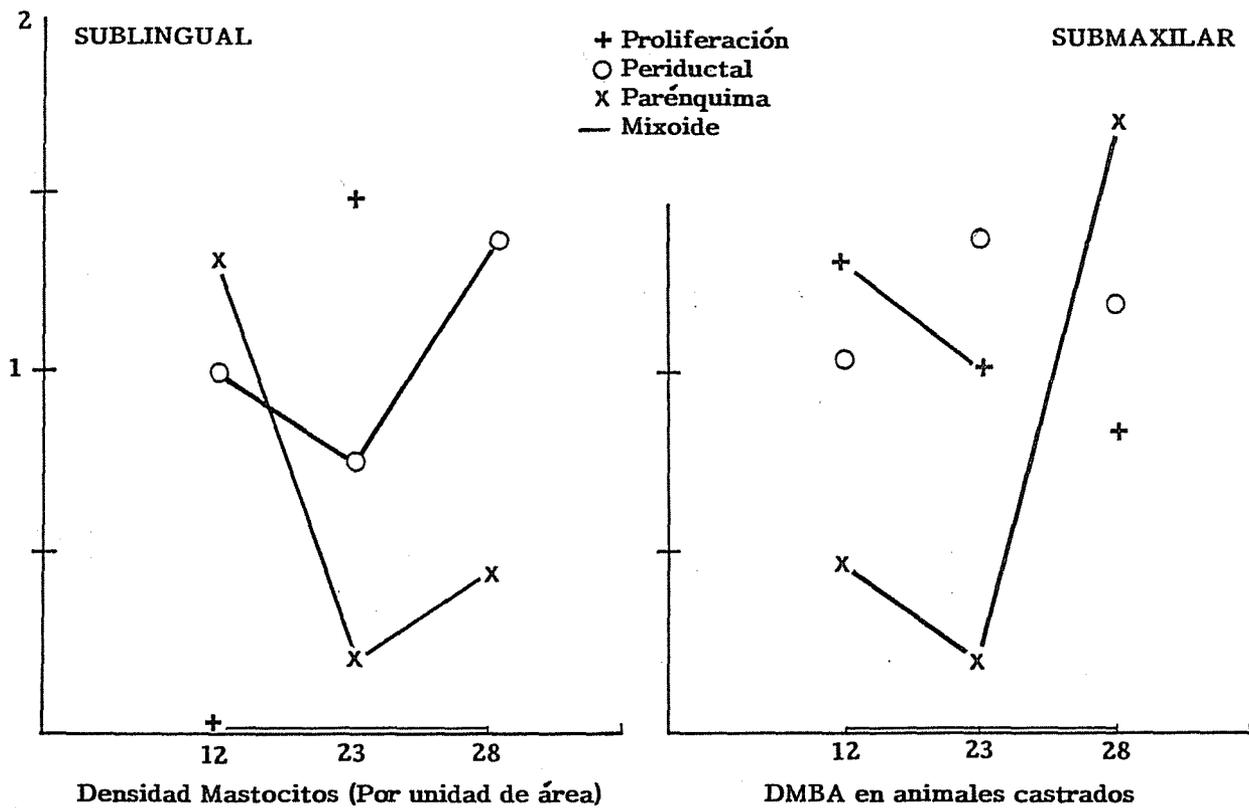


GRAFICO N°2



Densidad de Mastocitos por área en Animales con DMBA

GRAFICO N°3



## CONCLUSIONES

- 1°- El número de mastocitos es significativamente mayor en la GSM que en la GSL de los animales testigos o normales.
- 2°- La castración produce modificaciones, con un incremento en la población mastocitaria de ambas glándulas.
- 3°- El DMBA aplicado en el paquete submandibular determina un aumento muy manifiesto en la población mastocitaria de la glándula submaxilar.
- 4°- Con DMBA y castración simultánea se observa que la glándula sublingual (de por sí muy poco receptiva para el DMBA en los animales enteros) condiciona la respuesta tisular atípica de la glándula al efecto del cancerígeno y por ende a la población mastocitaria.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- ASBOE-HANSEN, G.: The mast cell. *Int. Rev. Cytol*, 3: 399, 1954.
- 2- ASBOE-HANSEN, G.: Autoradiography of mast cells in experimental skin tumors of mice injected with radioactive sulfur (535). *Cancer Res.* 13 (8): 587, 1953.
- 3- CRAMER, W.; SIMPSON, W.: Mast Cells in experimental skin carcinogenesis. *Cancer Res.* 4: 601, 1944.
- 4- FARNOUSH, A.; MACKENZIE, I.: Proliferation of mast cells in normal and DMBA treated mouse skin. *J. Oral Pathol.* 13: 359, 1984.
- 5- FERNEX, M.: The mast cell System. Karger-Basel Swizerland New York, 1968.
- 6- FERRARIS, M. E.; CROSA, M. E.; LANTRI, C.: Glándulas salivales: estudio citoquímico y cuantitativo de la población mastocitaria. *Rev. Fac. Odont.* 12 (1): 97, 1980. U.N.C.
- 7- FERRARIS, M. E.; RINS de DAVID, M.; GOLDRAIJ, A.: Influencia de la diabetes sobre mastocitos de glándulas salivales de rata. *Rev. Fac. Odont.* 11: 57, 1979.
- 8- FERRARIS, M. E.; DAVID, M. L.; CROSA, M. E.; GOLDRAIJ, A.: Hormonas sexuales y población mastocitaria en glándulas salivales. *Rev. Fac. Odont.* 14: 15, 1986.
- 9- FISHER, E. R.; FISHER, B.: Role of mast cells in tumor growth. *Arch Path* 79: 185, 1965.
- 10- FONSECA, M.; DAVID, M. L.; GENDELMAN, H.: Effects of castration in Experimental Carcinogenesis in rats, D.M.B.A. *J. Dent. Res.* 62 (4): 52, 1983.

- 11- FONSECA, M.; DAVID, M. L.; GENDELMAN, H.: Aspectos Morfohistoquímicos de la Carcinogénesis experimental en ratas. Rev. Fac. Odont. 11: 120, 1979.
- 12- FONSECA, M.; FERRARIS, M. E.; DAVID, M. L.; GENDELMAN, H.: Cuantificación de mastocitos en tumores experimentales de glándulas salivales. Rev. Fac. Odont. 12: 98, 1980.
- 13- HARTVEIT, F.: Mast Cells and metachromasia in Human breast cancer: their occurrence significance and consequence: A preliminary report. J. Pathology 134: 7, 1981.
- 14- LASCANO, E.: Mast Cells in human tumors. Cancer II: 1110, 1958.
- 15- RILEY, J. F.: Mast Cells, co-carcinogenes and anti-carcinogenesis in the skin of mice. Experimentia 24: 1237, 1968.
- 16- RINS de DAVID, M. L.; FONSECA, M.; GENDELMAN, H.: Carcinogénesis experimental en glándulas salivales de rata. Rev. Fac. Odont. II: 124, 1979.
- 17- RINS de DAVID, M. L.; FONSECA, M.; GENDELMAN, H.: Influencia del estrés en patología experimental en glándulas salivales de rata. Rev. Fac. Odont. II: 124, 1979.
- 18- SCOTT, K. G.: The mast cell, its amines and tumor growth in rodents and man. Ann N. Y. Acad. Sci: 103: 285, 1963.
- 19- SHAFFER, W.; MUHLER, J.: Effect of gonadectomy and sex hormones on the structure of the rat salivary glands. J. Dent. Res. 32: 262, 1953.
- 20- SXWEDA, J.; ABRAHAM, J.; FINE, G.; NIXON, R.; RUPE, C.: Systemic mast cell disease. Am. J. Med. 32: 227, 1962.
- 21- TAKASHI, S.; KENICHIRO, T.; YUKIHIKO, K.; HIROSHI, T.: Different effects of dimethylbenz (2) anthracene and tetradecanoyl phorbol acetate on Differentiation of Mast Cell in the skin of mice. Am. J. Pathol. 106: 312, 1982.