



P-069 - ESTUDIO EXPERIMENTAL SOBRE LA INFLUENCIA DE LAS HORMONAS SEXUALES DURANTE LAS FASES DE IMPLANTACIÓN Y DESARROLLO TUMORAL. DEMOSTRACIÓN EN UN MODELO MURINO DE MELANOMA CUTÁNEO

Mercader Cidoncha, Enrique; Relloso Cereceda, Miguel; Gómez Oro, Carla; Avilés Izquierdo, José Antonio; Zorrilla Ortuzar, Jaime; Márquez Rodas, Iván

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Resumen

Introducción: En el ámbito oncológico las mujeres presentan mejor pronóstico que los hombres en la mayor parte de los tumores no sexoespecíficos. Generalmente esta ventaja desaparece tras la menopausia. Nuestra investigación hipotetiza que esta diferencia podría estar condicionada por las hormonas sexuales, influyendo sobre el microambiente tumoral y afectando a las fases de implantación/desarrollo tumoral.

Objetivos: Primario: Evaluar la influencia de las hormonas sexuales sobre la implantación/desarrollo tumoral en machos/hembras, a través de un modelo experimental animal. Secundarios: (1) Evaluar la influencia sobre el desarrollo local y la enfermedad metastásica. (2) Evaluar diferencias histológicas en microambiente tumoral.

Métodos: Se desarrolla un modelo tumoral basado en melanoma cutáneo, empleando ratones machos/hembras NSG™ aptos para xenotrasplante y líneas celulares de melanoma humano: BLM/SK-MEL-103 Se evalúa la dependencia/independencia hormonal del crecimiento celular tumoral *in vitro*. Se valida el modelo experimental comprobando su ajuste a la evidencia epidemiológica y se estudian los nexos causales en ausencia de hormonas y en diferentes ambientes hormonales controlados. La administración subcutánea de hormonas cubre todas las posibles combinaciones entre sexos y hormonas en dos situaciones (1) administración antes del xenotrasplante (preacondicionamiento), (2) tras el xenotrasplante (tratamiento). Se realizan análisis histológicos de los diferentes componentes del microambiente tumoral.

Resultados: El comportamiento del xenotrasplante en ratones adultos (machos y hembras) se ajustó a la evidencia bibliográfica: Las hembras presentaron menores tamaños/pesos durante la evolución cronológica. Esta ventaja desapareció al realizar esterilización quirúrgica en ambos sexos. En ratones sin madurez sexual (niveles hormonales no significativos) no se observó diferencia, excluyéndose la carga genética como un sesgo significativo. En la evaluación de las líneas celulares se observó presencia de receptores para testosterona/progesterona/estradiol pero la evaluación de las tasas de crecimiento *in vitro* mediante citometría de flujo/microscopia confocal no quedaron condicionadas por la presencia/ausencia de hormonas en el medio de cultivo. La implantación y el crecimiento local experimentaron un significativo retraso en las hembras esterilizadas y

preacondicionadas con progesterona respecto a sus controles. Esto no sucedió en el modelo tratamiento ni en ninguna situación con estradiol. El crecimiento tumoral en machos esterilizados y preacondicionados con testosterona fue superior a sus controles. El preacondicionamiento con progesterona en machos y con testosterona en hembras no reprodujo los efectos mostrados previamente. En los modelos diseñados para generar enfermedad metastásica la progesterona mostró efecto antitumoral en todas las situaciones, pero el efecto contrario con testosterona no se observó. A nivel histológico, las muestras tumorales de hembras preacondicionadas con progesterona mostraban mayor número de vasos e infiltrado de células mieloides que sus controles.

Conclusiones: Las hormonas sexuales podrían ser responsables, al menos parcialmente, del diferente pronóstico oncológico entre sexos: progesterona muestra efecto antitumoral en hembras, a nivel local y a distancia y testosterona muestra efecto protumoral en machos a nivel local. Dicho efecto es sexo específico. Los resultados macroscópicos tienen traducción histológica, lo que obliga a seguir investigando en busca del mecanismo molecular por sus potenciales implicaciones terapéuticas.