



Empleo de un modelo murino original de Argentina en la caracterización de fenotipos complejos

Lucila I. Hinrichsen y Ricardo J. Di Masso

*Instituto de Genética Experimental, Facultad de Ciencias Médicas,
CIC-UNR, Universidad Nacional de Rosario.*

*Santa Fe 3100 - Rosario (S2000KTR)
Argentina*

lhinrich@unr.edu.ar

ABSTRACT

The laboratory mouse (*Mus musculus*) is a species widely used as a model organism in diverse areas of Biology. This species is considered an almost perfect model system because of its short generation interval, simple breeding strategies and high biotic potential; these, as well as other characteristics, make the mouse an almost unique resource in experimental genetics. The Instituto de Genética Experimental, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario developed several lines of mice in long-term divergent selection experiments on body conformation. Due to the joint effects of selective breeding for more than 100 generations, a correlated response to selection, non-directional effects of inbreeding and genetic drift, and the appearance of new mutations, each line fixed different allelic combinations. Morphometric studies of the hemimandible and the femur corroborated the feature of singular genotype attributed to each line. This is why the lines of this colony became an attractive murine model to study complex genetic traits such as growth, development and body composition, muscle contractile properties, resistance to parasitosis, susceptibility to mammary spontaneous carcinogenesis as well as the influence of the host on the growth of a transplantable mammary adenocarcinoma. The results obtained demonstrate that these lines are a source of significant genetic variance in all the characters analyzed.

Key words: murine model, growth, parasitosis, mammary carcinogenesis

RESUMEN

El ratón de laboratorio (*Mus musculus*) es una especie ampliamente utilizada como organismo modelo en diversos campos de la Biología. Esta especie está considerada como un modelo animal prácticamente perfecto no sólo por su corto intervalo generacional, fácil mantenimiento y alto potencial biótico, sino también por otras características que, sumadas, lo hacen una opción casi única para la genética experimental. El Instituto de Genética Experimental de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario cuenta con líneas de ratones obtenidas en experimentos de selección divergente por conformación corporal que han fijado distintas combinaciones alélicas, debido a los efectos conjuntos de la cría selectiva por más de 100 generaciones, la respuesta correlacionada a la selección, los efectos no direccionales de la endocria y la deriva génica, y la aparición de nuevas mutaciones. Este carácter de genotipo singular atribuido a cada línea fue corroborado por estudios morfométricos de la hemimandíbula y el fémur. Por ello, las líneas de esta colonia constituyeron un modelo murino atractivo para el estudio de rasgos genéticos complejos tales como crecimiento, desarrollo y composición corporal, propiedades contráctiles del músculo, resistencia a las parasitosis, susceptibilidad a la carcinogénesis espontánea de mama así como la influencia del hospedero en el crecimiento de un adenocarcinoma de mama transplantable. Los resultados obtenidos ponen en evidencia que estas líneas son una fuente de variancia genética significativa en todos los caracteres analizados.

Palabras clave: modelo murino, crecimiento, parásitos, cáncer de mama

EL RATÓN DE LABORATORIO COMO MODELO ANIMAL

El ratón de laboratorio (*Mus musculus*) es una especie ampliamente utilizada como organismo modelo en diversos campos de la Biología. Su importancia en la investigación de temas relacionados con la salud humana, como modelos espontáneos o inducidos de enfermedades genéticas congénitas o esporádicas y con el mejoramiento animal se encuentra profusamente documentada. Aunque las conclusiones obtenidas a partir de estos estudios no pueden ser extrapoladas directamente a la especie humana ni a las especies productivas de interés económico, las mismas resultan de utilidad para desentrañar aspectos básicos de los diferentes procesos que dan origen a fenotipos complejos y que son comunes a diferentes especies. En muchos sentidos esta especie está considerada como un modelo animal prácticamente perfecto debido no sólo a su corto intervalo generacional, fácil mantenimiento y alto potencial biótico, sino también a otras características que, sumadas, lo hacen una opción casi única para la genética experimental. Entre esas características merecen citarse la de soportar bien la consanguinidad, lo que permite obtener poblaciones virtualmente homocigotas para todos sus loci por medio de la endogamia, la de ser una especie inusual en el sentido de que es posible generar híbridos viables y fértiles entre las cepas de laboratorio y diversas especies de origen silvestre y, por último, la posibilidad de producir alteraciones heredables del genoma casi a pedido mediante técnicas de transgénesis o de knock-out génico (Benavides y Guenet, 2003).

EL MODELO CBI-IGE

Origen de las líneas de ratones CBI-IGE

En el año 1977, en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario, María Teresa Font comenzó, a partir de una población de ratones de la cepa CBI, un proceso de selección artificial por conformación corporal, con el objeto de obtener cuatro líneas que difirieran en forma y tamaño corporal. La cepa CBI, que fue generada en el Centro de Biología del Departamento de Ciencias Fisiológicas de la institución mencionada por el Dr. Osvaldo Garroq, mediante cruzamientos en los que participaron animales de las cepas BALB,

Rockland, Swiss y NIH, se ha mantenido como una población de cría libre.

Índice de selección: Generación de las líneas CBI-IGE

Como criterio selectivo se utilizaron los caracteres peso corporal (X) y longitud caudal (Y), medidos ambos a los 49 días de edad, con aproximación al gramo y al milímetro respectivamente. El peso corporal a una edad determinada o el aumento de peso entre dos edades dadas son variables de fácil medición, con buena heredabilidad y de indudable importancia en producción animal y, por esta razón, han sido utilizadas ampliamente como caracteres de crecimiento en las investigaciones genéticas llevadas a cabo con ratones. Goodale (1938) fue el primero en demostrar la posibilidad de seleccionar poblaciones de ratones utilizando como criterio el peso corporal. Este trabajo pionero puso en evidencia que la variancia fenotípica para dicho carácter en esa especie era, al menos parcialmente, de naturaleza genética aditiva. Desde entonces, la selección artificial ha demostrado ser una herramienta efectiva para lograr cambios significativos en la biomasa producida.

La longitud caudal también ha sido un carácter de importancia en los estudios genéticos del crecimiento en ratones de laboratorio. En 1954, Falconer informó la primera corroboración empírica de la teoría de la respuesta correlacionada a la selección en el ratón (Falconer, 1954). Basado en información disponible que demostraba que los ratones seleccionados por alto peso tenían colas de mayor longitud que aquellos con selección negativa para peso corporal, Falconer seleccionó un par de líneas en forma divergente por su peso corporal a las seis semanas de edad y otro par de líneas en forma divergente por su longitud caudal a la misma edad, originadas de la misma población base. En cada par de líneas estudió la respuesta directa para el carácter seleccionado y la respuesta correlacionada en el carácter no seleccionado y obtuvo dos estimaciones independientes y prácticamente coincidentes de la correlación genética entre los dos caracteres. En la misma época, utilizando los mismos caracteres, Cockrem (1959) estableció que la existencia de una correlación genética significativa entre ellos no constituía un impedimento para seleccionar por combinaciones opuestas al signo de la misma.

Tanto en el ratón como en la rata, la longitud cau-

dal ha sido propuesta y utilizada como un estimador de la longitud del esqueleto (Baker y Cockrem, 1970; Reuter, 1976; Hetzel y Nicholas, 1986) y, dada su correlación con el peso corporal (Falconer, 1954; Cockrem, 1959; Rutledge *et al.*, 1973) la combinación de ambas variables puede ser utilizada para definir una nueva variable: la conformación de un animal.

El término conformación presenta un significado demasiado amplio cuyos alcances pueden restringirse en función de los propósitos del estudio. En el contexto de la selección practicada, y de acuerdo con el criterio de selección utilizado, las diferencias de conformación se consideraron inicialmente como diferencias en la cantidad de biomasa -estimada a partir del registro del peso corporal- sustentada por unidad de longitud del esqueleto -evaluada a partir de la medición de la longitud caudal- o por unidad de peso del mismo.

El diagrama de dispersión resultante de graficar en forma conjunta los valores de ambas variables registrados en machos y hembras de la población base por separado, se dividió en cuatro sectores mediante dos perpendiculares que intersectan a los ejes de coordenadas en los valores promedio de las variables consideradas. Los individuos ubicados en cada uno de los cuatro cuadrantes resultantes se identificaron mediante dos formas alternativas de un índice selectivo y dieron origen a las cuatro líneas (Di Masso *et al.*, 1991), dos de las líneas se seleccionaron en el mismo sentido de la correlación genética entre el peso corporal y la longitud caudal (selección divergente agonística): línea CBi+, animales de tamaño grande con alta biomasa (alto peso) distribuída en un esqueleto largo (cola larga) y línea CBi-, animales de tamaño pequeño, con bajo peso y cola corta. Las otras dos líneas se seleccionaron en sentido contrario al signo de la correlación entre los dos caracteres mencionados (selección divergente antagónica): línea CBi/C, animales de conformación compacta (alto peso y cola corta) y línea CBi/L, animales de conformación longilínea, (bajo peso y cola larga). La línea CBi original se mantuvo como testigo contemporáneo sin selección.

En todas las líneas seleccionadas se practicó endogamia por limitación del número de individuos. Los valores de endogamia teórica promedio para cada línea, en la generación 75, fueron: CBi- = 0.9593 y CBi+ = 0.9829, para la selección agonística; CBi/L = 0.9726 y CBi/C = 0.9835, para la selec-

ción antagónica y 0.9639 para la línea testigo (CBi).

En la actualidad, todas las líneas han superado las 100 generaciones de cría selectiva.

La aplicación de técnicas estadísticas multivariadas a un conjunto de medidas lineales preestablecidas efectuadas sobre la hemi-mandíbula derecha de animales machos y hembras de los cinco genotipos permitió efectuar el agrupamiento y posterior discriminación exitosa de los diferentes grupos genéticos, corroborando las diferencias genéticas entre ellos (Di Masso *et al.*, 1997). Resultados similares se obtuvieron utilizando el perfil morfométrico del fémur (Di Masso *et al.*, 2007), un hueso que, a diferencia de la mandíbula, cumple funciones de sostén y está directamente relacionado con el criterio de selección utilizado.

Caracterización del patrón de crecimiento. Enfoques dimensional y del desarrollo, y composición corporal

Los efectos de la modificación de la conformación corporal se estudiaron en términos de crecimiento dimensional (curvas de crecimiento), composición corporal (deposición de grasa y ceniza corporal) y del desarrollo (relación músculo-hueso).

Desde un punto de vista dimensional, el ajuste de las curvas de crecimiento con la función logística (Di Masso *et al.*, 2004) permitió observar en las líneas CBi/C y CBi- el comportamiento esperado de los estimadores de los parámetros de peso corporal asintótico y tasa de maduración para peso corporal, de acuerdo a la correlación genética negativa entre ambos. CBi/L y CBi+, por su parte, mostraron ciertas particularidades dado que en el primer caso la selección por bajo peso corporal estuvo acompañada de una menor tasa de maduración mientras que en el segundo la selección por alto peso corporal no modificó la tasa de maduración con respecto a la población testigo. En relación con el criterio selectivo, antagónico o agonístico respecto de la correlación positiva entre peso corporal y longitud caudal, la respuesta observada sería el resultado de la utilización de diferentes fuentes de variancia para peso corporal: una inversamente asociada con la tasa de maduración (selección agonística) y otra independiente de la tasa de maduración (selección antagónica) indicando que la variancia genética para tamaño asintótico es al menos parcialmente independiente de la variancia

genética para la tasa de maduración y que, mediante un criterio de selección adecuado, es posible modificar la trayectoria de la curva de crecimiento.

Desde el punto de vista de la composición corporal, el estudio del patrón de deposición de grasa con el modelo alométrico de Huxley (Trumper *et al.*, 1989; Di Masso *et al.*, 1992) puso en evidencia que el mismo se encontraba influenciado por el sexo. Los machos presentan un patrón de deposición de grasa peso-dependiente y, en este sexo, la selección por peso habría operado casi exclusivamente sobre variancia genética relacionada con el consumo. Las hembras, por su parte, muestran un patrón de deposición edad-dependiente. Dado que comienzan a deponer grasa en forma significativa antes que los machos, la selección por peso permitió ejercer presión de selección sobre la partición de la energía destinada a la deposición de grasa o de tejido magro. Este efecto del sexo estaría asociado con la eficacia biológica en tanto la composición corporal de las hembras, en particular el contenido de grasa corporal, guarda estrecha relación con el desarrollo puberal y con la consecución y mantenimiento de las funciones reproductivas.

El estudio alométrico de la deposición mineral en las líneas con selección antagónica (Di Masso y Font, 1993) llevó a postular una determinación genética independiente para los parámetros de la función de Huxley, junto con la hipótesis que la misma afectaría el carácter en dos etapas: un grupo de genes regularía los cambios posicionales de la curva alométrica en la etapa embrionaria sin afectar la pendiente alométrica posnatal, mientras que un segundo grupo regularía el valor de dicha pendiente. Los resultados derivados de estudios morfométricos del esqueleto en general y del fémur en particular (Di Masso *et al.*, 1991a, 1998) llevaron a considerar la interrelación entre al menos tres factores: el crecimiento longitudinal del hueso, la relación entre el espesor cortical y el diámetro de los huesos largos y la calcificación del hueso. Si bien los huesos largos presentan una predisposición de base genética a alcanzar una determinada longitud, la misma puede ser modificada por selección artificial. El espesor cortical, por su parte, estaría directamente relacionado con la biomasa sustentada. Por último, si bien la deposición mineral no acompaña a las modificaciones de la demanda funcional del esqueleto, como la selección artificial

afectaría en forma separada la calidad del material y el diseño arquitectónico de los huesos (Di Masso *et al.*, 1997b), las modificaciones arquitectónicas permitirían sobrellevar las modificaciones observadas en calidad del material mineral que se depone.

El estudio de las modificaciones en el sistema de sustentación corporal (Di Masso, *et al.*, 1997a; Hinrichsen *et al.*, 1999) permitió constatar que la inclusión de la selección antagónica en el diseño del experimento puso de manifiesto mecanismos genéticos que no se hubieran observado si sólo se hubiese analizado la respuesta a la selección agonística. En este sentido, los resultados sugieren que el peso de los huesos puede modificarse como respuesta directa a la selección por la longitud del esqueleto, tal como lo indican los cambios observados en los genotipos con selección agonística, pero dicha respuesta sólo es posible cuando la modificación “producto de la selección” es compatible con la función de sostén, según lo indican los genotipos con selección antagónica. El genotipo C_{Bi}/L sustenta menor biomasa tanto por unidad de peso como por unidad de longitud de su esqueleto, mientras que C_{Bi}+ sustenta mayor biomasa también evaluada con cualquiera de los dos criterios. El mayor peso de los huesos de los animales C_{Bi}/L con respecto a C_{Bi}, es consecuencia de la selección positiva para la longitud del esqueleto, al igual que en C_{Bi}+, sólo que en el primer caso la biomasa a sustentar no requiere huesos más pesados. Por el contrario, el genotipo C_{Bi}/C, con selección positiva por peso corporal, no mostró la respuesta esperada a la selección negativa por longitud del esqueleto. Los animales de este genotipo no redujeron el peso de sus huesos con respecto a C_{Bi} ya que los mismos deben afrontar una mayor demanda mecánica, hecho sí observado para el peso absoluto de los huesos en C_{Bi}-, genotipo que fue seleccionado para esqueleto corto y para bajo peso corporal. Esta respuesta diferencial a la selección por longitud del esqueleto en función de la presión de selección para peso corporal sería una de las estrategias que se ponen en juego en la regulación de la masa ósea final ya que se ha observado en estos mismos genotipos que existen otros mecanismos genéticos que afectan la calidad arquitectónica del hueso y que compensarían biomecánicamente a estos huesos en su función de sostén. La importancia de la función de sostén del hueso en estas respuestas se vio corroborada por el comportamiento

de la mandíbula que, al no estar involucrada en dicha función, modificó su peso en función de la presión ejercida sobre el peso corporal, independientemente de la aplicada sobre el tamaño del esqueleto.

Por último, el estudio de las relaciones músculo-hueso caracterizadas en términos del peso del músculo gastrocnemio y del peso y la longitud del fémur y la tibia e interpretadas en base a la hipótesis que el aumento de la tensión generada por el crecimiento longitudinal del hueso produce un aumento de la masa muscular que en él se inserta (Di Masso *et al.*, 2004) mostró que si bien tanto los animales CBi+, CBi/C y CBi/L alargaron sus huesos, sólo aquellos seleccionados simultáneamente por alto peso corporal (CBi+ y CBi/C) tuvieron huesos más pesados. CBi+ y CBi- mostraron las diferencias esperadas en longitud de los huesos y peso del músculo, CBi/C y CBi/L presentaron huesos de igual longitud asociados a músculos de diferente peso. El criterio antagónico permitió confirmar la posibilidad de modificar la relación genética entre longitud del hueso y peso del músculo haciendo posible alargar los huesos seleccionando por esqueleto (cola) largo y, al mismo tiempo, evitar el efecto correlacionado sobre el peso del músculo, seleccionando por bajo peso corporal.

Las particularidades observadas en la respuesta de la longitud del fémur ante las diferentes combinaciones entre biomasa a sustentar y base de sustentación ósea (Di Masso *et al.*, 2007) llevaron a postular a este conjunto de líneas como un material de interés para la identificación de QTLs relacionados con el crecimiento longitudinal del fémur.

En la actualidad se ha comenzado la caracterización de las propiedades contráctiles, estructurales y metabólicas de distintos grupos musculares en individuos de las diferentes líneas (Ríos *et al.*, 2009). Las variaciones en la población de fibras musculares han sido caracterizadas en numerosos estudios como indicadores de utilidad en la evaluación de la calidad de la carne en especies productivas (Karlsson *et al.*, 1993; Lefaucheur, 2003; Picard *et al.*, 2003) así como en modelos animales (Burkholder *et al.*, 1994) en investigaciones biomédicas dado que las propiedades bioquímicas de los diferentes tipos fibrilares son determinantes en las adaptaciones funcionales ante determinados requerimientos posturales y motores. Estudios recientes (Guderley *et al.*, 2008) han descrito modificaciones en la capacidad metabólica del músculo gastrocne-

mio, tanto en la vía glicolítica como en la oxidativa, junto con otros cambios tendientes a facilitar una actividad muscular aeróbica sostenida, en ratones seleccionados por elevada actividad motora voluntaria. También se ha observado una disminución de la miosina tipo IIB y de las fibras IIB en el músculo tibialis anterior de ratones de fenotipo mini-músculo obtenidos a partir de líneas seleccionadas por elevada actividad (Bilodeau *et al.*, 2009). Los ratones de la colonia CBi-IGE, como resultado del criterio de selección utilizado, se diferencian en la biomasa sustentada por unidad de peso de sus esqueletos por lo que constituyen un modelo potencialmente valioso para estudios cualitativos de los músculos.

Como parte de la caracterización general de estas líneas, y teniendo en cuenta la profusa evidencia experimental vinculada con la presencia de respuestas correlacionadas a la selección por peso sobre caracteres reproductivos, las mismas han sido estudiadas también en aspectos relacionados con la fertilidad femenina (Muzulín *et al.*, 1999) y masculina (Silva *et al.*, 2002).

Resistencia/susceptibilidad a parásitos

Los parásitos gastrointestinales infestan a una considerable proporción de la población humana mundial y constituyen un severo problema en la salud animal. Aunque raramente causan la muerte, suelen estar asociados a niveles elevados de morbilidad e imponen una carga económica importante en las áreas donde la infestación es endémica. El estudio de cómo el genotipo del hospedero condiciona el desarrollo de una infección parasitaria constituye un aspecto importante del conocimiento sobre la interrelación hospedero-parásito, permitiendo determinar qué características del hospedero influyen en el establecimiento de una parasitosis.

En los criaderos convencionales los ratones están rodeados de agentes infecciosos que, más allá de no formar parte de una flora normal, son capaces de establecerse en ellos. Entre estos patógenos naturales se encuentran los enteroparásitos cuyo entorno total está constituido por las distintas porciones del intestino. Es en ese ámbito donde comienzan las primeras interacciones huésped-parásito y donde se establece un compromiso biológico que permita la supervivencia de ambos. El genotipo del hospedero determina el tipo y nivel de respuesta, como la respuesta inmune innata o

adquirida, y condiciona así la resistencia o susceptibilidad para el establecimiento de la infección. La gran cantidad de factores, intrínsecos y extrínsecos que intervienen en la relación hospedero-parásito son los responsables de las diferencias encontradas en la susceptibilidad a las infecciones parasitarias.

Estas particularidades permitieron el estudio de la diversidad y cantidad de la enteroparasitosis natural en ratones adultos de la colonia CBI-IGE. En los estudios parasitológicos se identificaron sólo cuatro especies de parásitos: los protozoarios *Trichomonas muris* y *Spiroucleus muris* y los nematodos *Syphacia obvelata* y *Aspiculurus tetráptera* (Vasconi *et al.*, 2008).

T. muris se observó parasitando todos los ratones de la línea CBI/C y aproximadamente la mitad de los ratones CBI, en ambos sexos. Todos los ratones CBI- presentaron una alta carga parasitaria de *S. muris*. Este parásito se halló en las otras líneas pero en menor proporción y menor carga parasitaria. Con respecto a estos dos protozoarios se observó efecto del genotipo pero no del sexo: ante una exposición continua todas las líneas fueron susceptibles a *S. muris*; CBI- resultó el genotipo más susceptible ya que mostró la mayor proporción de animales parasitados y la carga parasitaria más alta. Con respecto a *T. muris*, el genotipo menos resistente fue CBI/C.

Todos los ratones examinados presentaron *S. obvelata*. Asimismo, *A. tetráptera* se encontró en todas las líneas, observándose diferencias entre genotipos y entre sexos dentro de genotipos en la proporción de animales parasitados. Los machos y hembras CBI+ y los machos CBI/L fueron los más resistentes. Sólo se observó diferencia entre sexos para *A. tetráptera* en la línea CBI/L. La carga parasitaria (número total de helmintos) también mostró efecto del genotipo y del sexo. La línea CBI y los machos CBI- fueron los más susceptibles. Las hembras fueron en general más resistentes que los machos, aunque esta diferencia sólo fue significativa en CBI+, CBI- y CBI. No se observó asociación entre la proporción de ratones parasitados y la magnitud de la carga parasitaria. Los resultados indican que, ante una exposición natural continua a helmintos, ningún genotipo fue capaz de resistir totalmente la infección. Puesto que los ratones de las distintas líneas estuvieron expuestos a los mismos factores ambientales, y los helmintos no se reproducen dentro del hospedero, el número

de organismos encontrados estimaría la resistencia del hospedero ante esta infección parasitaria.

En este modelo experimental, que se caracteriza porque los ratones se enfrentan a una exposición continua de un número relativamente bajo de elementos parasitarios infectantes, las diferencias genotípicas entre las líneas se expresan tempranamente. El estudio de la enteroparasitosis natural en ratones prepúberes CBI-IGE mostró diferencias cuali y cuantitativas semejantes a las halladas en los ratones adultos, aunque con menor significado estadístico (Vasconi *et al.*, 2008a). Esto puede ser consecuencia de un tamaño muestral pequeño asociado a una gran variabilidad en los caracteres estudiados. Las cargas de protozoarios fueron altas aún en líneas con baja proporción de animales infectados, debido, probablemente, a que en esta etapa del desarrollo la maduración del sistema inmune todavía no se ha completado. La carga de helmintos mostró diferencias significativas entre genotipos: CBI fue el más parasitado y CBI+ y CBI/C los menos parasitados. Al igual que en los ratones adultos, los animales prepúberes se mantuvieron asintomáticos independientemente de la carga parasitaria. El nivel sérico de óxido nítrico, producido por los macrófagos y células endoteliales luego de una estimulación inmunológica y mediador de la respuesta inmune, no constituyó un factor importante en la resistencia/susceptibilidad a la enteroparasitosis natural. Debido a su rol dual este mediador es capaz de inducir tanto respuestas de protección como patológicas, por lo que la falta de asociación entre los niveles de óxido nítrico y las cargas parasitarias indicaría una modulación de los mecanismos de defensa tendientes a lograr una convivencia armónica entre hospedero y parásito: la resiliencia fue de distinto grado para cada línea, ya que se observó con diferentes cargas parasitarias (Vasconi *et al.*, 2007).

Las diferencias en la carga parasitaria entre genotipos, y entre sexos dentro de genotipo, indican la existencia de un control genético del hospedero para limitar el establecimiento de las larvas ingeridas, controlar la expulsión de los gusanos adultos y la fecundidad de las hembras, lo que incidiría en la capacidad de diseminación del parásito. El grado de susceptibilidad estaría relacionado, en parte, con el tipo de respuesta inmune que el hospedero pone en juego para defenderse del parásito. Por otro lado, en el lapso estudiado, no se ob-

servó sintomatología asociada a la magnitud de la carga parasitaria, lo que sugiere que los genotipos también diferirían en el grado de tolerancia y elasticidad para estas parasitosis, o que la carga máxima observada se encontraría por debajo del umbral necesario para producir síntomas detectables.

El genotipo CBI/L fue, en general, el más resistente, comportamiento que también fue observado en el ratón adulto, en infecciones experimentales con *Heligmosomoides polygirus* y *Trypanosoma cruzi* (Vasconi *et al.*, 2008). Estas diferencias genéticas se expresan tempranamente, pues se observaron tanto en ratones impúberes como en adultos.

Este estudio mostró diferencias genéticas y asociadas al sexo en la resistencia del hospedero a helmintos; se observaron excepciones al paradigma de la supremacía del hospedero hembra y se demostró que la interacción genotipo x sexo x "patógeno" determina, en última instancia, el resultado de la infección. En condiciones "naturales" de infección, la resiliencia de las líneas no fue similar. Estas diferencias cuali y cuantitativas en el enteroparasitismo natural son, muy probablemente, debidas a diferencias genotípicas entre las líneas, ya que en el análisis de los híbridos F1 entre ratones CBI- (caracterizados por alta hexamitosis y helmintosis) y CBI/C (con alta trichomoniosis y baja helmintosis) se observaron cargas de protozoarios más bajas que las de las líneas parentales y carga de helmintos similar a la de la línea resistente (Hinrichsen *et al.*, 2010).

La trichinellosis, infección producida por el nematodo *Trichinella spiralis* (Ts) se caracteriza por tener un comienzo de la enfermedad con síntomas y signos poco claros, lo que trae como consecuencia la falta de tratamiento que limite la infección. Puesto que tampoco existe una terapia adecuada en el período crónico, la prevención constituiría el foco de estudio más importante. Como ya se dijo, entre todos los factores que intervienen en la interrelación hospedero-parásito, el genotipo del huésped juega un rol muy significativo en el establecimiento de este tipo de infecciones por lo que las líneas de ratones CBI-IGE proporcionarían una herramienta eficaz para dilucidar las interacciones moleculares entre huésped y parásito.

El efecto del genotipo en la respuesta al desafío con dosis crecientes de Ts, durante la primoinfección se analizó, en la fase crónica de la infección, en las cinco líneas CBI-IGE. En todas las líneas

la carga parasitaria aumentó con el incremento de la dosis infectante, aunque la magnitud del incremento fue distinta para cada genotipo (Vasconi *et al.*, 2009,2009a). CBI/L se manifestó como el genotipo resistente, mostrando poca variación en carga parasitaria por efecto de la dosis, mientras que CBI+ fue el más susceptible. Cuanto mayor fue la dosis de larvas musculares con que se desafió a los ratones, mayor resultó la carga parasitaria absoluta y relativa. Esto obedecería al hecho de que el estudio se realizó durante la primoinfección, en la que el sistema inmune del hospedero aún no está preparado para forzar la expulsión de las larvas ingeridas, por lo que las hembras pueden mudar al estado adulto y realizar la postura de larvas.

En la etapa entérica de la infección, se encontró que CBI/L, el genotipo "resistente", mostró una disminución del número de parásitos adultos y de la fecundidad de las hembras Ts, en función del tiempo; en el genotipo CBI/C, "susceptible", por el contrario, no se observaron modificaciones de esas variables (Vasconi *et al.*, 2009a). La "resistencia" de CBI/L podría ser el resultado de una respuesta inmune temprana que retardaría la maduración de las larvas infectantes, crearía un ambiente inapropiado para el establecimiento de los adultos y produciría una marcada respuesta inflamatoria en pulmón. CBI/C sería "susceptible" debido a una respuesta inmune tardía que facilitaría al parásito completar su ciclo biológico.

Los mecanismos implicados en la determinación de la susceptibilidad a las infecciones y/o enfermedades parasitarias en los mamíferos no están completamente dilucidados debido a la complejidad de las interacciones entre huésped, parásito y factores del medio ambiente. La respuesta para resistir las enfermedades parasitarias está bajo control genético y varía entre especies y entre individuos dentro de especie. En este contexto, los ratones han jugado un rol importante en esclarecer las vías moleculares que contribuyen a la enfermedad y son valiosos para desentrañar los efectos de los genes del hospedero en caracteres complejos (Peters *et al.*, 2007) como las enfermedades infecciosas, usando, entre otros enfoques, líneas endocriadas bien definidas.

Resistencia/susceptibilidad a la carcinogénesis espontánea de mama

El cáncer de mama es una enfermedad comple-

ja que muestra un fuerte componente genético. La mayoría de los genes de susceptibilidad humana identificados son de baja penetrancia y resulta claro que aún hay numerosos genes a identificar. Los modelos murinos de cáncer de mama son útiles en dos sentidos: pueden ayudar a identificar nuevos genes de susceptibilidad, tomando como punto de partida las susceptibilidades divergentes que exhiben las diferentes líneas de ratones y realizando análisis genéticos pertinentes, o pueden proveer de sistemas experimentales que contribuyan a descifrar los mecanismos de resistencia a la carcinogénesis mamaria. Resultados recientes obtenidos en cepas de ratones y, especialmente, ratas indican que numerosos loci de caracteres cuantitativos controlan la resistencia/susceptibilidad a la carcinogénesis de mama, con loci y mecanismos de resistencia distintos actuando en las diferentes cepas (Szpirer y Szpirer, 2007). Pareciera que el mejor enfoque para definir los numerosos genes que tienen efectos pequeños pero acumulativos es identificarlos y mapearlos primero en el ratón (Samuelson *et al.*, 2003) y estudiar luego el papel de sus homólogos en seres humanos (Demant, 2003).

La complejidad de los factores que gobiernan la incidencia y la progresión del cáncer de mama condujeron al desarrollo de numerosos modelos para estudiar la enfermedad. Por definición, un modelo sólo expresa ciertos aspectos de la enfermedad que se desea investigar. Un modelo animal ideal para el estudio del cáncer de mama humano debería reflejar con exactitud la enfermedad humana en niveles tales como etiología, patología y genética, originarse sólo en la glándula mamaria, ocurrir con un 100% de incidencia en animales tratados o modificados al mismo tiempo que los animales control no desarrollen tumores, y con una latencia tumoral corta (Wagner, 2004). Aunque los modelos murinos poseen limitaciones, el desarrollo de cáncer en humanos y en ratones tiene paralelos, tanto biológicos como genéticos, que son muy llamativos y que conducen a los laboratorios a aprovechar al ratón como un organismo modelo para estudiar la enfermedad.

Los estudios para determinar si las diferencias fenotípicas en la carcinogénesis espontánea de mama observadas en líneas de la colonia CBI-IGE son de naturaleza genética se iniciaron con hembras de las líneas CBI+ y CBI/C, que se caracterizan por poseer una masa ósea alta y, por ello, niveles séricos de estrógenos persistentemente elevados que

se asocian con un incremento en el riesgo de cáncer de mama. Los tumores de mama se detectaron por palpación y se confirmaron por histología. Los resultados mostraron que estas líneas difieren significativamente en la latencia tumoral, proporción de ratones con tumor y tasa de aumento de tamaño tumoral, pero no en multiplicidad de tumores, pudiéndose clasificar como fenotipos “susceptible” (CBI+) o “resistente” (CBI/C) al desarrollo espontáneo de cáncer de mama (Suárez *et al.*, 2006). Las hembras CBI+ son portadoras del virus de tumor mamario (MMTV) exógeno, mientras que las hembras CBI/C no poseen ninguna de las variantes comunes (Bosch *et al.*, 2008). Las hembras CBI+ tendrían una alta viremia y/o un nuevo virus (resultado de una mutación o de una recombinación entre las variantes exógena y endógena), de gran capacidad tumorigénica (Bosch *et al.*, 2007). Se generaron hembras libres de MMTV exógeno, en los que se analizaron las variables ya mencionadas, encontrándose que los datos sugieren que la susceptibilidad al desarrollo espontáneo de tumores mamarios en ratones CBI+ está principalmente determinada por su genotipo (Suárez *et al.*, 2006a).

El análisis histopatológico mostró que la mayoría de los tumores analizados en este experimento tuvieron más de un patrón histológico y fueron malignos. Debe destacarse que la línea CBI/C presentó un 20% de adenomas benignos (Piñero *et al.*, 2009). Los fenotipos histológicos descritos por Dunn se observan raramente en los carcinomas mamarios murinos, sin embargo, el 30% de los carcinomas de CBI/C fueron tipo scirro (Dunn, 1959; Sass y Dunn, 1979), común en los carcinomas humanos. No hay registros de que este tipo histológico se haya descrito en tumores murinos inducidos por MMTV o carcinógenos.

El análisis de las cruza recíprocas puso en evidencia que la distinta susceptibilidad podía atribuirse, al menos en parte, a diferencias genotípicas ya que las F1 mostraron características distintas de las líneas parentales. Los híbridos tuvieron valores intermedios, distintos de los de las líneas parentales, en la edad de aparición del tumor. En la proporción de ratones que desarrollaron tumor se observó dominancia de la línea CBI+, ya que las F1 fueron semejantes a ella. Se observó heterosis negativa en la multiplicidad de tumores; la F1 mostró valores más altos que las líneas parentales. La tasa de aumento del volumen tumoral mostró un marcado efec-

to materno. El híbrido (+ x C) tuvo el valor más alto, lo que podría atribuirse a un efecto heterótico.

La línea CBi/C presentó un porcentaje alto de tumores espontáneos en hígado (16.7%) y pulmón (30.8%), mientras que la línea CBi+ mostró una incidencia baja de hepatocarcinomas (3%) y tumores pulmonares (5.7%) (Suárez *et al.*, 2008). Debido al escaso número de modelos murinos para adenocarcinomas de pulmón, la línea CBi/C podría resultar interesante para el análisis de nuevos genes de susceptibilidad.

Estas diferencias genéticas en las variables analizadas indican que la susceptibilidad, en este modelo, es un carácter complejo muy probablemente bajo control poligénico. Parte de esas diferencias podrían deberse a la interacción de factores virales y/u hormonales con los distintos genotipos.

Resistencia/susceptibilidad ante el desafío con un tumor de mama transplantable

M-406, un adenocarcinoma de mama semidiferenciado tipo B, surgió espontáneamente en una hembra de la línea CBi en el año 1996 y, desde entonces, se lo mantiene in vivo por injertos intraperitoneales en su huésped singéico. El adenocarcinoma crece en forma exponencial hasta producir la muerte del portador en el 100% de los ratones CBi desafiados (100% de susceptibilidad y letalidad). Por el contrario, si individuos de la línea CBi se desafían con M-406, éste crece en el 100% de los animales pero regresa y es rechazado en todos (100% de resistencia) (Zacarias Fluck *et al.*, 2007). Este comportamiento diferente de las dos líneas se conserva en las líneas derivadas de ellas por apareamientos regulares hermano x hermana (FS) sostenidos durante 20 generaciones (CBi FS y CBi-FS). En la actualidad se han iniciado experimentos tendientes a caracterizar el patrón de herencia de la resistencia/susceptibilidad al tumor mediante cruza-mientos entre ambas líneas. Los resultados preliminares obtenidos a partir del desafío tumoral de los híbridos recíprocos entre ellas indican un comportamiento dominante de la susceptibilidad, ausencia de efecto materno en el crecimiento tumoral en los híbridos recíprocos; ausencia de dimorfismo sexual probablemente debido a la ausencia en el tumor, demostrada previamente, de receptores hormonales; y que los genes involucrados serían autosómicos y no estarían influenciados en su expresión por el

sexo ni por fenómenos epigenéticos de impronta.

Frente al comportamiento mostrado por las líneas CBi y CBi-, animales de las líneas CBi/L y CBi/L FS desafiados con M-406 muestran 100% de toma, crecimiento del tumor hasta un cierto volumen que mantienen durante un lapso variable para, luego, continuar creciendo en algunos individuos, tornándose letal, o disminuir de tamaño y regresar hasta ser eliminado por completo en otros. El comportamiento homogéneo, en uno u otro sentido, observado en las líneas CBi FS y CBi- FS frente al desafío tumoral es coherente con su condición de líneas con máxima endogamia. El comportamiento dicotómico del tumor inoculado en CBi/L FS (algunos tumores escapan del equilibrio huésped-tumor tornándose letales, mientras que otros regresan y son eliminados) torna al complejo “ratón CBi/L FS + tumor M-406” en un modelo ideal para el estudio del fenómeno de inmunoedición tumoral (Cáceres *et al.*, 2009, 2009a). Este fenómeno de “inmunoeedición del cáncer”, se basa en lo que se ha dado en llamar las tres **es**: equilibrio, eliminación y escape (Dunn *et al.*, 2004), estadios asimilables a los descritos durante la interacción del adenocarcinoma de mama M-406 y los individuos CBi/L FS.

Por último, los animales CBi/C de ambos sexos muestran un comportamiento similar al descrito para la línea CBi- (100% de toma, 100% de regresión y 0% de letalidad) por lo que puede ser caracterizada como una línea resistente a M-406, mientras que en la línea CBi+ el tumor crece hasta alcanzar un volumen máximo similar en ambos sexos y luego regresa hasta hacerse no detectable, sin observarse diferencias entre machos y hembras en el tiempo de portación del tumor. Debido a que por razones éticas los animales se sacrifican cuando el tumor alcanza el máximo tamaño permitido según las normas del Canadian Council for Animal Care, que dicho tamaño máximo está en relación con el peso corporal del individuo que lo porta y que CBi+ es una línea seleccionada por alto peso, los tumores inoculados en animales de esta línea pueden alcanzar volúmenes considerables. En este sentido, CBi+ representa una línea apta para el estudio del proceso que lleva al rechazo tardío de tumores transplantables (Zacarias Fluck *et al.*, 2007).

CONCLUSIONES

Las líneas de ratón de la colonia CBi/IGE repre-

sentan un patrimonio de interés para estudios biológicos básicos y, en tal sentido, han sido profusamente estudiadas en diversos aspectos vinculados con la determinación de algunos fenotipos complejos. Las mismas presentan la particularidad de haber sido desarrolladas en el país, en una universidad pública, a diferencia de otros modelos murinos de amplia difusión suministrados por proveedores de otros países. Como modelo, están disponibles para que grupos de investigación que vean en el mismo un material de interés, lo utilicen para poner a prueba sus hipótesis en el campo disciplinar de su incumbencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Baker, R.L., Cockrem, F.R.M. (1970) Selection for body weight in the mouse at three temperatures and the correlated response in tail length. *Genetics* 65: 505-523.
- Benavides, F.J., Guenet, J.L. (2003) Manual de genética de roedores de laboratorio. Principios básicos y aplicaciones. Universidad de Alcalá.
- Bilodeau, G.M., Guderley, H., Joanisse, D.R., Garland, Jr. T. (2003) Reduction of type IIb myosin and IIB fibers in tibialis anterior muscle of mini-muscle mice from high-activity lines. *J Exp Zool* 311A:189-198.
- Bosch, C., Suárez, C., Piazzon, I., Hinrichsen, L. (2007) Efecto del virus del tumor mamario murino (MMTV) de ratones CBI+ en el desarrollo de tumores de mama en ratones BALB/c/s. *Medicina* 67:214.
- Bosch, C., Suárez, C., Piazzon, I., Hinrichsen, L. (2008) Susceptibility to spontaneous breast carcinogenesis in mice of the CBI stock: role of genotype and exogenous mammary tumor virus (MMTV). *Proc of AACR* 49:1121.
- Burkholder, T.J., Fingado, B., Baron, S., Lieber, R.L. (1994) Relationship between muscle fiber types and sizes and muscle architectural properties in the mouse hindlimb. *J Morphol* 221: 177-190.
- Cáceres, J.M., Zacarías Fluck, M.F., Rico, M.J., Scharovsky, O.G., Di Masso, R.J., Rozados, V.R. (2009) La línea de ratón CBI/L como modelo para el estudio del fenómeno de inmunoección tumoral. *Lilloa* 45: 108.
- Cáceres, J.M., Zacarías Fluck, M.F., Rico, M.J., Lattante, R., Sacchi, L.R., Scharovsky, O.G., Di Masso, R.J., Rozados, V.R. (2009a) Inmunoección tumoral en un modelo de adenocarcinoma de mama. *Medicina* 69:176.
- Cockrem, F. (1959) Selection for relationships opposite to those predicted by the genetic correlation between two traits in the house mouse (*Mus musculus*). *Nature* 183: 342-343.
- Demant, P. (2003) Cancer susceptibility in the mouse: genetics, biology and implications for human cancer. *Nat Rev Genet* 4:721-734.
- Di Masso, R.J.; Abdala, S.B.; Sánchez, S.M.; Font, M.T. (1991) Selección divergente por conformación corporal en el ratón. *Mendeliana* 9: 79-92.
- Di Masso, R.J.; Celoria, G.C.; Font, M.T. (1991a) Morphometric traits and femoral histomorphometry in mice selected for body conformation. *Bone Miner* 15: 209-218.
- Di Masso, R.J.; Silva, P.S.; Font, M.T. (1992) The effect of sex on the pattern of fat deposition in mice selected for body conformation: Agonistic selection. *Brazil J Genet* 15: 65-72.
- Di Masso, R.J.; Font, M.T. (1993) Bone mineral deposition in mice selected for body conformation. *Bone Miner* 23: 49-56.
- Di Masso, R.J.; Zerpa, C.M.; Font, M.T. (1997) Identification of mouse lines selected for body conformation using the morphometric profile of the mandible. *Mouse Genome* 95: 882-885.
- Di Masso, R.J.; Zerpa, C.M.; Font, M.T. (1997a) Modificaciones en el sistema de sustentación corporal en ratones seleccionados por conformación corporal con dos criterios. *Mendeliana* 12: 111-122.
- Di Masso, R.J.; Font, M.T.; Capozza, R.F.; Detarsio, G.; Sosa, F.; Ferretti, J.L. (1997b) Long- bone biomechanics in mice selected for body conformation. *Bone* 20: 539-545.
- Di Masso, R.J.; Celoria, G.C.; Font, M.T. (1998) Morphometric skeletal traits, femoral measurements, and bone mineral deposition in mice with agonistic selection for body conformation. *Bone* 22: 539-543.
- Di Masso, R.J.; Silva, P.S.; Font, M.T. (2000) Asymptotic body weight and maturing rate for body weight in mice selected for body conformation. *Genet Mol Biol* 23: 335 - 340.

- Di Masso, R.J.; Silva, P.S.; Font, M.T. (2004) Muscle-bone relationships in mice selected for different body conformations. *J Musculoskel Neuron Interact* 4: 41-47.
- Di Masso, R.J.; Zerpa, C.M.; Silva, P.S.; Font, M.T. (2007) Femoral morphometry and femur length in mice selected for different body conformations. A potential animal model suitable for QTLs mapping. *Arch Anim Breeding* 50: 309-319.
- Dunn, T.B. (1959). *The physiopathology of cancer*, Vol. 2. F, H (ed.). Hoeber: New York, pp. 38-84.
- Dunn, G.P., Old, L.J., Schreiber, R.D. (2004) The three es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol* 22:329-60.
- Falconer, D.S. (1954) Validity of the theory of genetic correlation: An experimental test with mice. *Heredity* 45: 42-44.
- Goodale, H.D. (1938) A study of the inheritance of body weight in the albino mouse by selection. *J Hered* 29: 101-112.
- Guderley, H., Joanisse, D.R., Mokal, S., Bilodeau, G.M., Garland, Jr. T. (2008) Altered fibre types in gastrocnemius muscle of high wheel-running selected mice with mini-muscle phenotypes. *Comp Biochem Physiol Part B* 149: 490-500.
- Hetzel, D.J.S., Nicholas, F.W. (1986) Growth, efficiency and body composition of mice selected for post-weaning weight gain on ad libitum or restricted feeding. *Genet Res* 48: 101-109.
- Hinrichsen, L.I., Mana, D., Di Masso, R.J., Font, M.T. (1999) Effect of disruptive selection for body conformation on age variation of femoral morphometric traits, in mice. *Arch Anim Breeding* 42: 201-209.
- Hinrichsen, L., Di Masso, R., Vasconi, M.D., Giudici, C. (2010) Animal models suitable to study complex polygenic processes, en *Veterinary Parasitology*, LaMann Gregory V. (editor), Nova Science Publishers Inc., New York.
- Karlsson, A., Enfalt, A.C., Essen-Gustavsson, B., Lundstrom, K., Rydhmer, L., Stern, S. (1993) Muscle histochemical and biochemical properties in relation to meat quality during selection for increased lean tissue growth rate in pigs. *J Anim Sci* 71:930-938.
- Lefaucheur, L. (2003) Typologie et ontogenèse des fibres musculaires chez le porc INRA Prod Anim 16:133-136.
- Muzulín, P.M.; Di Masso, R.J.; Font, M.T. (1999) Modificación de la fertilidad femenina y sus componentes en ratones seleccionados por conformación corporal durante 50 generaciones. *Mendeliana* 13: 93-104.
- Peters, L.L., Robledo, R.F., Bult, C.J., Churchill, G.A., Paigen, B.J., Svenson, K.L. (2007) The mouse as a model for human biology: a resource guide for complex trait analysis. *Nature Rev Genet* 8:58-69.
- Picard, B., Jurie, C., Cassar-Malek, I., Hocquette, J.F. (2003) Typologie et ontogenèse des fibres musculaires chez le bovin. *INRA Prod Anim* 16:125-131.
- Piñero, G., Suárez, C., Roggero, E., Hinrichsen, L. (2009) Histopathology of breast tumors in two lines of mice of the CBI-IGE stock, differing in susceptibility to spontaneous carcinogenesis. *Biocell* 33:A102.
- Reuter, J. (1976) Some aspects of the growth of rats. *Growth* 40: 379-384.
- Ríos, C., Bosco, A., Graziotti, G.H., Silva, P.S., Di Masso, R.J. (2009) Capacidad metabólica del músculo gastrocnemio de machos y hembras de una línea endocriada de ratón (*Mus musculus*). *Jornadas de Divulgación Técnico-Científicas 2009 FCV-UNR*, pp. 201-202.
- Rutledge, J.J., Eisen, E.J., Legates, J.E. (1973) An experimental evaluation of genetic correlation. *Genetics* 75: 709-726.
- Sass, B. and Dunn, T.B. (1979) Classification of mouse mammary tumors in Dunn's miscellaneous group including recently reported types. *J Natl Cancer Inst* 62: 1287-1293.
- Samuelson, D.J., Haag, J.D. et al. (2003) Physical evidence of *Mcs5*, a QTL, controlling mammary carcinoma susceptibility, in congenic rats. *Carcinogenesis* 24:1455-60.
- Silva, P.S., Font, M.T., Di Masso, R.J. (2002) Peso testicular y peso del depósito graso epididimario en ratones seleccionados por conformación corporal. *InVet* 4: 77-82.
- Szpirer, C., Szpirer, J. (2007) Mammary cancer suscepti-

- bility: human genes and rodent models. *Mamm Genome* 18:817-831
- Suárez, C., Luzzi, R., Piazzon, I., Hinrichsen, L. (2006) Susceptibility to spontaneous mammary carcinogenesis in mice of the CBI stock. *Proc of AACR* 47:663.
- Suárez, C., Bosch, C., Hinrichsen, L. (2006a) Análisis de la asociación entre la susceptibilidad a la carcinogénesis espontánea de mama y MMTV exógeno en ratones CBI+. *Medicina* 66:142.
- Suárez, C., Piñero, G., Roggero, E., Hinrichsen, L. (2008) Estudio de carcinomas espontáneos en dos líneas de ratones con distinta susceptibilidad a la carcinogénesis espontánea de mama. *Medicina* 68:183-184.
- Trumper, L., Di Masso, R.J., Abdala, S., Font, M.T. (1989) The effect of sex on the pattern of fat deposition in mice selected for body conformation. *Brazil J Genet* 12: 535-542.
- Vasconi, M.D., Buccalossi, G., Di Masso, R., Font, M.T., Hinrichsen, L. (2007) Niveles séricos de óxido nítrico y enteroparasitosis natural en ratones de la colonia CBI. *Jornadas de Divulgación Técnico-Científicas 2007 FCV-UNR*, pp. 190-191.
- Vasconi, M.D., Malfante, P., Bassi, A., Giudici, C., Revelli, S., Di Masso, R.J., Font, M.T., Hinrichsen, L.. (2008) Phenotypic differences on the outcome of the host-parasite relationship: Behavior of mice of the CBI stock in natural and experimental infections. *Vet Par* 153:157-163.
- Vasconi, M.D., Buccalossi, G.G., Di Masso, R., Font, M.T., Hinrichsen, L. (2008a) Resistance/susceptibility (R/S) to natural enteroparasitosis (NE) in pre-pubescent mice of the CBI stock. *Biocell* 32:A5.
- Vasconi, M.D., Bertorini, G., Bucalossi, G., Londra, M.F., Di Masso, R.J., Hinrichsen, L.I. (2009) Efecto del genotipo en la respuesta a una dosis creciente de *Trichinella spiralis* (Ts), en ratones CBI/IGE. *Lilloa* 45: 110-111.
- Vasconi, M.D., Bertorini, G., Londra, M.F., Panero, N.Y., Di Masso, R.J., Hinrichsen, L.I. (2009a) Caracterización de la respuesta al desafío con *Trichinella spiralis* (Ts) en ratones de distinto genotipo de la colonia CBI/IGE. *Medicina* 69:153-154.
- Wagner, K. (2004) Models of breast cancer: quo vadis, animal modeling? *Breast Cancer Res* 6, 31-38.
- Zacarias Fluck, M.F., Rico, M.J., Scharovsky, O.G., Font, M.T., Di Masso, R.J., Rozados, V.R. (2007) Uso de modelos animales y modelos matemáticos en el estudio del crecimiento tumoral. El adenocarcinoma de mama M-406 en ratones de la línea CBI. *Jornadas de Divulgación Técnico-Científicas 2007 FCV-UNR*, pp. 192-193

- Received **19/05/2010**

- Accepted **17/07/2010**