

# Importancia de los modelos murinos en el estudio del linfoma: Revisión panorámica

## Importance of Murine Models in the Study of Lymphoma: An Overview Review

Arias-Ruiz Luis Felipe <sup>a</sup>, Orozco-Jiménez Karina Iveth <sup>b</sup>, García-García Maritza Roxana <sup>c</sup>, Ramos-Ibarra María Luisa <sup>d</sup>, Torres-Bugarín Olivia <sup>a\*</sup>.

<sup>a</sup> Laboratorio de Evaluación de Genotóxicos, Medicina Interna II. Facultad de Medicina, Unidad Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Guadalajara. [dr.ariaslf@gmail.com](mailto:dr.ariaslf@gmail.com); [olivia.torres@edu.uag.mx](mailto:olivia.torres@edu.uag.mx).

<sup>b</sup> Medicina Interna II, Facultad de Medicina, Unidad Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Guadalajara. [iveth.orozco@edu.uag.mx](mailto:iveth.orozco@edu.uag.mx)

<sup>c</sup> Facultad de Medicina, Unidad Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Guadalajara. [maritza.garcia@edu.uag.mx](mailto:maritza.garcia@edu.uag.mx)

<sup>d</sup> División de Ciencias Veterinarias, Departamento Salud Pública, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara. [maluisaramos@hotmail.com](mailto:maluisaramos@hotmail.com)

\* Olivia Torres Bugarín, [oliviatorres@hotmail.com](mailto:oliviatorres@hotmail.com) // [olivia.torres@edu.uag.mx](mailto:olivia.torres@edu.uag.mx)

### RESUMEN

A lo largo de la historia los modelos biológicos han jugado un papel trascendental en el avance de la ciencia, y específicamente en el entendimiento de los procesos biológicos y moleculares del cáncer. Por ello se analizan los principales modelos murinos utilizados para el estudio del linfoma, por lo que se realizó una revisión bibliográfica en MEDLINE utilizando los términos “Develop mouse models in lymphoma research” sin restricción de fecha, se evaluó la idoneidad del resumen y la inclusión final del artículo se determinó mediante la revisión del texto completo. Los linfomas también denominados tumores sólidos hematológicos, son un conjunto de enfermedades malignas que se originan de la transformación neoplásica de un linfocito y se clasifican en Hodgkin y no-Hodgkin. Los últimos son un grupo heterogéneo de neoplasias de causa desconocida, algunos altamente agresivos y de tratamiento complejo, por ello se encuentran entre las primeras cinco causas de muerte por cáncer en México y cuya incidencia incrementa con la edad. Su estudio es muy complicado, por tanto, el objetivo de esta breve revisión es mostrar la importancia de usar este grupo de modelos que pueden simular las manifestaciones clínicas del ser humano y permitan la manipulación ambiental e incluso genética para lograr más rápido la comprensión de la biología, genética y de pronóstico de este tipo de neoplasias que permita mejorar los tratamientos actuales.

**Palabras clave:** Cáncer 1, linfoma murino L5178Y 2, modelo biológico 3.

## ABSTRACT

Throughout history, biological models have played a transcendental role in the advancement of science, and specifically in the understanding of the biological and molecular processes of cancer. The present work analyzes and exposes the main murine models used for the study of lymphoma. Lymphomas, also called hematological solid tumors, are a group of malignant diseases that originate from the neoplastic transformation of a lymphocyte and are classified into Hodgkin and non-Hodgkin. The latter are a heterogeneous group of neoplasms of unknown cause, some of them highly aggressive and of complex treatment, that is why they are among the first five causes of death by cancer in Mexico and whose incidence increases with age. Their study is very complicated; therefore, the objective of this brief review is to show the importance of relying on this group of models that can simulate the clinical manifestations of humans and allow environmental and even genetic manipulation to achieve a faster understanding of the biology, genetics and prognosis of this type of neoplasms to improve current treatments.

**Keywords:** Cancer 1, murine lymphoma L5178Y 2, biological model 3.

---

### 1. Introducción

Los modelos animales han desempeñado un papel indispensable en la investigación de las funciones de los genes del cáncer, la patogénesis de la enfermedad y en el desarrollo de enfoques terapéuticos innovadores dirigidos a las vías biológicas aberrantes en los diferentes tipos de cáncer en seres humanos (Perlman, 2016). Sobre todo, el uso de ratones como organismos modelo para estudiar la biología humana ya que se basa en las similitudes genéticas y fisiológicas entre ambas especies. Específicamente los modelos de cáncer murinos editados genéticamente o trasplantados, tienen el potencial de desarrollar la histopatología bastante precisa, incluso permiten estudiar el efecto del microambiente tumoral en el desarrollo de diferentes tumores (Noble & Mishra, 2019). Concretamente, los linfomas son un grupo heterogéneo de tumores malignos originados de la transformación neoplásica de linfocitos, los cuales sufrieron de mutaciones génicas que les confirieron capacidad de sobrevida y crecimiento más rápido que los linfocitos normales. Los linfomas se originan generalmente en órganos linfáticos, como en nódulos linfoides o en otros sitios (linfoma extranodal), por tanto, su presentación puede ser localizada o generalizada (Press & Lichtman, 2015). Los linfomas se clasifican de diversas maneras entre ellas según su origen celular, los que pueden ser derivados de linfocitos B, linfocitos T y menos común células NK, y según su evolución o grado de malignidad; de ellos el linfoma no Hodgkin (LNH), es el de mayor prevalencia y es el tercer tipo de cáncer con mayor crecimiento, después del melanoma y del cáncer de pulmón (Sabharwal *et al.*, 2013; Orozco-Barocio *et al.*, 2017; Press and Lichtman, 2015). Este tipo de cáncer tiene amplia heterogeneidad, lo cual es un problema para el diagnóstico histopatológico haciendo indispensable el uso de inmunohistoquímica, estudios moleculares y de citogenética (Kohnken *et al.*, 2017), sumado al hecho de que las opciones actuales de tratamiento del linfoma incluyen la quimioterapia, la radiación, el trasplante de células madre y las terapias dirigidas, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales, y la razón de la actual mortalidad del linfoma está relacionada con la escasa respuesta a los fármacos, la resistencia y la recaída (Noble & Mishra, 2019), por lo tanto, es necesario profundizar en la linfomagénesis para identificar nuevas dianas moleculares para el desarrollo de fármacos, así como incluir pacientes en ensayos clínicos para la selección de terapias y el uso de modelos animales (Kohnken *et al.*, 2017). Los modelos murinos, gracias a las similitudes anatómicas, inmunológicas y genéticas es posible homologarlos con el linfoma humano; lo que los hace una herramienta valiosa ya que se pueden manipular tanto ambiental como genéticamente, esto para simular las manifestaciones clínicas humanas, y conocer la fisiopatogenia y para posteriores ensayos preclínicos para probar nuevas modalidades terapéuticas (Noble & Mishra, 2019). Los linfomas murinos pueden desarrollarse espontáneamente o inducirse por radiaciones, retrovirus o

químicos (Kohnken *et al.*, 2017), pero lo más frecuente es que se generen modelos de ratón mediante la edición del genoma (modelo de ratón genéticamente modificado) o mediante la inyección de células cancerosas (Noble & Mishra, 2019).

## 2. Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica en MEDLINE utilizando los términos “Develop mouse models in lymphoma research” sin restricción de fecha, se evaluó la idoneidad del resumen y la inclusión final del artículo se determinó mediante la revisión del texto completo, y solo se seleccionaron los documentos en los que se explicaba el modelo, sus aplicaciones o limitantes.

## 3. Importancia del modelo murino en el estudio del cáncer

El uso de los modelos animales en medicina experimental cada día se va perfeccionando. Las pruebas que en estos modelos se desarrollan son complementarias y no reemplazan los estudios en el ser humano, no obstante, facilitan mejor control y validación adecuada, para determinar hasta qué punto el fenotipo del ratón reproduce las características clínicas de la enfermedad del ser humano, otra ventaja de estas pruebas es que se pueden lograr resultados experimentales con buenos niveles de reproductibilidad y transferibilidad hacia los estudios clínicos. Otro aspecto para considerar es que los modelos murinos tienen la finalidad de apoyar, en términos de la comprensión de los diferentes procesos patológicos relacionados al cáncer, lo que ayuda en el desarrollo de métodos de diagnóstico más precisos y al perfeccionamiento de los tratamientos de manera más eficiente y segura, así como en el diseño de estudios farmacológicos y toxicológicos. Particularmente los modelos de cáncer en ratón permiten aclarar el papel del sistema inmunológico y la diversidad molecular, al desentrañar los procesos bioquímicos y fisiológicos, por ejemplo, el desarrollo de la angiogénesis y la metástasis del cáncer, entre otros. Por otra parte, y no menos importante, estos modelos son un primer paso en las pruebas que conducen al establecimiento de las curvas dosis-respuesta óptimas de antineoplásicos e incluso para probar fármacos nuevos (Benavides & Guenet, 2000; Orozco-Barocio *et al.*, 2017; de Jong & Maina, 2010). Esto gracias a que permiten trabajar con materiales genéticos muy homogéneos, es posible diseñar estudios preclínicos y realizar análisis cinéticos junto investigaciones detalladas sobre las características de los tumores y los microentornos (Kohnken *et al.*, 2017). No obstante, el poder para predecir la eficacia clínica de estos modelos es una cuestión de controversia, ya que cada modelo presenta fortalezas y debilidades inherentes para reflejar fielmente el proceso extremadamente complejo de la carcinogénesis humana. Las diferencias en tamaño y fisiología, así como las variaciones en la homología de los objetivos entre ratones y seres humanos, pueden llevar a limitaciones de traslación de las conclusiones de un estudio. Otros factores que afectan el poder predictivo de los modelos preclínicos pueden ser: 1) el manejo de los animales durante la experimentación, 2) la compilación e interpretación de los datos preclínicos, 3) el hecho de que son muchas las enfermedades que tienen un componente ambiental o genético. Sin embargo, los modelos animales son fuente única de información *in vivo* y el vínculo insustituible entre estudios *in vitro* y los pacientes, que permiten salvaguardar, hasta las implicaciones éticas de la experimentación en seres humanos. A pesar de las limitaciones o ventajas que podrían involucrar los diferentes modelos, son un requisito indispensable previo a los ensayos clínicos en seres humanos, según lo establecido en el Código de Nuremberg poco después de la Segunda Guerra Mundial (de Jong & Maina, 2010). De los modelos animales experimentales no sensibles y sensibles, por mucho se puede decir que los ratones son los más utilizados particularmente en los estudios sobre el cáncer (Orozco-Barocio *et al.*, 2017; de Jong & Maina, 2010), debido a que al ser mamífero presenta similitud genómica con el ser humano del 95%, además de que la alineación genética directa entre las dos especies es del 40% y se cuenta con líneas consanguíneas estandarizadas a partir del acoplamiento de hermanos con 20 o más generaciones consecutivas, lo que favorece la homogeneidad genética, por lo que estos ratones son homocigotos en prácticamente todos los loci. Por esta razón la composición genética del material experimental está garantizada y no constituye una variable en los resultados de las investigaciones, por lo tanto, la variabilidad de los resultados se puede atribuir meramente a los factores ambientales o metodológicos que se prueban con ellos (Kohnken *et al.*, 2017). Además, existen cepas que desarrollan espontáneamente enfermedades de interés o cepas manipuladas genéticamente que son propensas a desarrollar ciertas enfermedades como el cáncer, la diabetes *mellitus* o la hipertensión

arterial sistémica entre otras, lo que favorece el estudio en todos los procesos. También se cuenta con especímenes inmunodeficientes a los que es posible inducir cáncer o enfermedades infecciosas o bien ser hospedadores aceptables de tejidos y células humanas (Benavides *et al.*, 2000; Kohnken *et al.*, 2017, Hernández, 2006; Aguayo-Cervantes, 2006). Lo anterior, sumado a que generalmente los ratones son organismos relativamente económicos y sencillos de conseguir, pequeños, de fácil manejo, alimentación y adaptación, con tiempo gestacional corto y camadas grandes, además que el trabajo con ellos permite manipular las variables ambientales con facilidad y registrar las manifestaciones que presenten y que sean consistentes con la enfermedad y que puedan homologarse con los procesos bioquímicos, inmunológicas y genéticas del hombre (Benavides *et al.*, 2000; Kohnken *et al.*, 2017). Por otro lado, los tumores experimentales desarrollados en roedores constituyen la principal herramienta preclínica de la detección de nuevos agentes antes de las pruebas clínicas, estos modelos incluyen tumores sólidos desarrollados en anfitriones singénicos totalmente inmunocompetentes y xenoinjertos humanos inducidos en cepas de ratones inmunodeficientes, además de los tumores que crecen espontáneamente en ratones genéticamente modificados, representan la modalidad experimental más reciente (de Jong & Maina, 2010). En el caso de los modelos de linfoma murino se cuenta con la posibilidad de inducirse por radiaciones, retrovirus, químicos o ingeniería genética, incluso existe amplia variedad de rearrreglos cromosómicos, mutaciones y diferentes líneas genéticas y extensa gama de cultivos celulares embrionarias pluripotenciales, esto con el fin de realizar mutaciones dirigidas o condicionales (Benavides *et al.*, 2000; Aguayo- Cervantes, 2006).

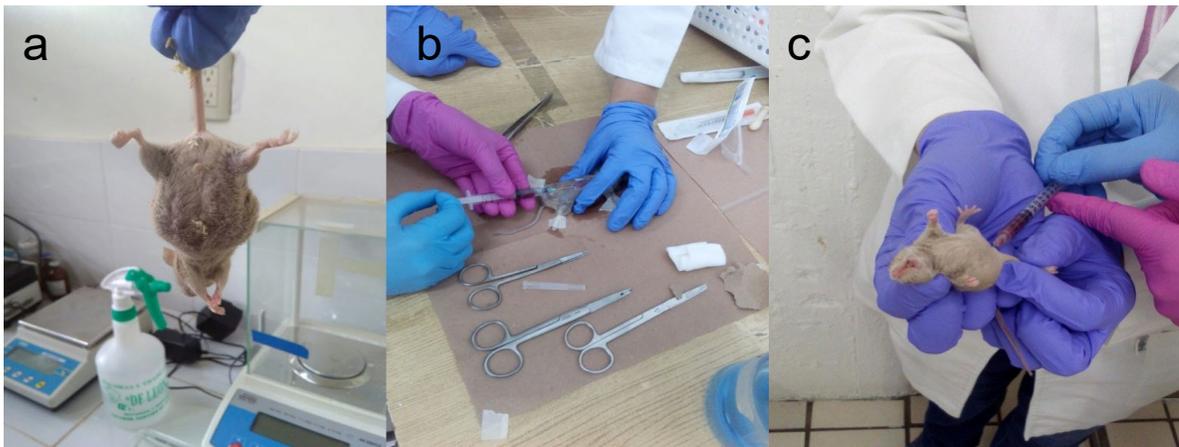
### 3.1 Modelos de linfoma murino

Algunos tipos de leucemias y linfomas se originan a partir de una célula linfoide y por lo general, tienen la capacidad de diseminarse ampliamente en todo el cuerpo. La accesibilidad limitada de las biopsias, la heterogeneidad entre los pacientes y los subtipos de linfomas han requerido el desarrollo de modelos animales para descifrar los mecanismos de escape inmune y diseñar nuevas terapias (Donnou *et al.*, 2012). No obstante, el generar modelos apropiados que permitan su translación al ser humano, ha sido extremadamente complicado por factores como la naturaleza líquida de muchas de las leucemias y la complejidad del componente genético. De ahí que hoy en día se hayan desarrollado diferentes modelos. Hay modelos denominados «espontáneos» y «desarrollados» en ratones genéticamente modificados o también pueden inducirse mediante la implantación de una línea de células tumorales denominados «modelos Xenograft» (Kohnken *et al.*, 2017). Los modelos Xenograft, son relativamente simples y de alto rendimiento, permiten la evaluación de fármacos, tanto para determinar eficacia, resistencia y citotoxicidad, para ello se implantan un tejido de una especie a otra, en este caso, el trasplante de células de linfoma humano en cepas de ratón inmunodeficientes, estas células de linfoma son de origen tumoral primario (derivadas del paciente) o de una línea celular existente. Las células de linfoma elegidas podrían ser trasplantadas por vía subcutánea, intravenosa u ortotópica en el tipo de origen del órgano. Es posible inyectar células en los nódulos linfoides (ubicación nodal) o fuera de ellos (ubicación extranodal). Estos son ratones experimentales a los que se implanta un fragmento de tumor humano, proceso que se puede realizar de dos maneras: la más sencilla es insertar subcutáneamente el tumor en la espalda del animal y la otra— en la cual es más similar al ser humano— consiste en implantar un fragmento de tumor ortotópico; estos modelos suelen usar ratones inmunocomprometidos para evitar el rechazo inmune de las células humanas (Noble and Mishra, 2019; Kohnken *et al.*, 2017). Otro tipo de modelos son el trasplante singénico o isotrasplante (modelo de ratón trasplantable), que corresponde a la modalidad donde el donante y el receptor son individuos distintos, pero genéticamente idénticos, como gemelos univitelinos, por ello el riesgo de rechazo es muy bajo, con este modelo la principal ventaja es la capacidad de permitir el estudio del linfoma en presencia de un sistema inmunitario intacto. Sin embargo, no todas las células tumorales murinas se injertan en presencia de un sistema inmunitario y las células con menos características agresivas pueden requerir cierto grado de inmunosupresión para el éxito del injerto. En este caso las células pueden administrarse por vía subcutánea, ortotópica, intraperitoneal o intravascular, con diferentes beneficios y las líneas celulares de linfoma comúnmente utilizadas en el modelo singénico son EL4, A20, H11, BL3750 y S49 derivadas de tumores espontáneos. Así, después de establecer un tumor se puede estudiar el efecto de los fármacos, inmunoterapias, anticuerpos monoclonales, incluso el papel del microambiente

(Noble and Mishra, 2019; Ayala-García *et al.*, 2008). Las células cancerosas derivadas del ratón son trasplantadas en otro de la misma especie, así se cuenta con el mismo sistema inmune, que representa el microambiente del tumor de forma más precisa, en comparación con los modelos de xenoinjerto (Saleh, 2018). Otro tipo de modelos son los denominados ratones humanizados, estos ratones son inmunodeficientes poblados con un sistema inmune humano lo que permite la observación y manipulación de una variedad de enfermedades humanas, ya que imita el sistema inmunológico humano en los ratones. Por otro lado, se cuenta con la generación de modelos mediante la edición del genoma, la cual se utiliza para imitar algunos tumores humanos de etiología basada en la aberración genética. Otro grupo de modelos es el de los genéticamente modificados (MGM), estos son una de las herramientas más poderosas para comprender los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de diferentes tipos de cáncer y la resistencia a los medicamentos, también han permitido identificar nuevos genes implicados en ciertos tipos de cáncer, vías y posibles dianas terapéuticas, así como para entender las interacciones gen-medioambiente implicadas en el desarrollo de este grupo de patologías. Los MGM incluyen ratones transgénicos con sobre expresión del gen modificado y ratones knockout con regiones de genoma selectivamente eliminadas. Dentro de las ventajas de estos modelos es que, en primer lugar, son organismos inmunocompetentes, que proporcionan un microambiente tumoral similar al cáncer humano y en segundo lugar, las mutaciones específicas se pueden reproducir y mimetizar, lo que permite evaluar los efectos de las alteraciones genéticas en la progresión del cáncer (Clemens, 2000; Mei *et al.*, 2014). Durante el desarrollo de cualquier nuevo fármaco para el cáncer, se requiere que este sea evaluado en líneas celulares y modelos animales representativos de la enfermedad que se pretende atacar con el fármaco. El ensayo de linfoma de ratón cuantifica las alteraciones genéticas que afectan la expresión del gen timidilato quinasa (Tk) localizado en el cromosoma 11. Esta prueba ha sido útil, aunque controvertida, por muchos años para determinar el potencial genotóxico de diversos agentes (Clemens, 2000; Mei *et al.*, 2014). En la década de los sesenta se implementaron modelos para el estudio de leucemias y posteriormente surgieron los modelos de tumores sólidos de células linfoides con la finalidad de estudiar la eficiencia del tratamiento y el comportamiento del tumor. Las células L5178Y originales, «L» (linfoma), seguido por la fecha de aislamiento, y «Y» (Universidad de Yale), se obtuvieron del linfoma de ratón DBA/2 inducido con metilcolantreno (Szumiel *et al.*, 2005).

### 3.2 Modelo *in vivo* de linfoma murino L5178Y

El linfoma subcutáneo L5178Y puede mantenerse en fase ascítica mediante trasplantes periódicos. Este modelo se desarrolla en ratones de la cepa DBA/2, inoculando en forma intraperitoneal  $4 \times 10^6$  células de ratón por mL resuspendidas en solución amortiguadora de fosfatos, (Figura 1), (Watanabe *et al.*, 1988).



**Figura 1.** Inoculación intraperitoneal de líquido ascítico en ratones DBA/2 para el desarrollo del modelo de linfoma L5178Y. a) Ratón DBA/2 con presencia de ascitis subsecuente a la previa inoculación con la línea celular del linfoma L5178Y; b) paracentesis de líquido ascítico en ratón DBA/2 previamente inoculado; c) inoculación intraperitoneal de ratón DBA/2 sano para desarrollo de modelo de linfoma L5178Y (fotos Donadas

por la Dra. Olivia Torres Bugarin, Laboratorio de Evaluación de Genotóxicos.

### 3.3 Modelo *in vitro* de linfoma L5178Y

En 1972 Clive, *et al.*, (1979) desarrollaron el ensayo de linfoma de ratón con la línea celular linfoblastoide de ratón L5178Y para el estudio de mutaciones génicas *in vitro*. Esta línea celular crece en suspensión, su tiempo de duplicación es corto (9-11 horas), tiene número estable de cromosomas y su eficiencia de clonación es alta. El modelo *in vitro* de linfoma L5178Y, es uno de los ensayos más practicados en toxicología genética, ya que permite amplia gama de ensayos toxicológicos e inmunológicos, así como permite la detección de diversos eventos genéticos, incluyendo mutaciones puntuales, deleciones y multilocus, reordenamientos cromosómicos, recombinación mitótica y no disyunción, es una alternativa experimental de gran utilidad para ensayos de radiación y citotoxicidad. Entre sus características cabe mencionar que esta línea celular es derivada de un linfoma murino de origen tímico (linfoblasto) de la cepa de ratones DBA-2 (h-2Dd). Crecen en suspensión celular (no adherentes) bajo condiciones estándar de cultivo. Vale la pena destacar que si este ensayo se realiza de acuerdo con las normas recomendadas por el International Workshops on Genotoxicity Testing (IWGT) y la Organization of Economic Cooperation and Development Test Guideline 490, permite proporcionar información valiosa sobre el peligro de la genotoxicidad como parte del proceso de evaluación general de la seguridad de varias clases de sustancias de prueba (Schisler, 2019).

Por su parte el ensayo TK de linfoma de ratón tiene el potencial de detectar eventos mutagénicos y clastogénicos en el locus de la timidina quinasa (tk) de las células tk<sup>+/-</sup> del linfoma de ratón L5178Y, para medir la resistencia al análogo nucleósido letal triflurotimidina (TFT). Las células pueden sembrarse para determinar su viabilidad y mutación en agar semisólido (ensayo en agar) o en placas de microtitulación de 96 pocillos (ensayo en micropocillos). Cuando se añaden al medio selectivo que contiene TFT, las células tk<sup>+/-</sup> de tipo salvaje mueren, pero el TFT no puede incorporarse al ADN de las células tk<sup>-/-</sup> mutantes, que sobreviven para formar colonias que pueden ser grandes (indicativas de mutación génica) o pequeñas (indicativas de mutación cromosómica), (Lloyd & Kidd, 2012).

### 3.4 Legislación sobre el manejo y uso de animales.

En 1876 se creó la primera legislación para regular el manejo, uso y cuidado de los animales (The Cruelty to Animals Act 1876). Esta ley busca prevenir la crueldad hacia los animales y establece que las personas no deben realizar experimentos que les causen dolor, a menos que sean profesionales autorizados, registrados y cumplan con los lineamientos del documento (Short, 1992). Las restricciones del acta se enfocaron en los animales vertebrados, con el objetivo de contribuir al conocimiento anatómico, fisiológico y mejorar la salud mientras se evita el sufrimiento. En 1906 y 1912, se realizaron revisiones al documento estableciendo nuevos lineamientos y un código de procedimientos para el manejo de animales de laboratorio. Estos lineamientos fueron adoptados y reforzados por los laboratorios escolares y de investigación. Por su parte The American Physiological Societies, remarca el uso de la legislación a favor de los animales para experimentación enfatizando la necesidad de un rasgo humanitario y minimizando o eliminando en su totalidad el dolor. Estos supuestos han sido repetidamente adoptados y mejorados por organizaciones científicas como The National Institutes of Health (NIH) la que en 1963 publicó «La Guía para el Cuidado y Manejo de los Animales Experimentales», este documento desde entonces se revisa continuamente en intervalos de 3 a 5 años. Esta guía orienta el manejo y cuidado de los animales, antes y después de los experimentos, con el propósito de mejorar las condiciones

de su entorno tanto a nivel micro como macro (Hernández-Arriaga, 1999). Además, establece las reglas generales de la legislación mundial sobre el uso de animales en experimentación, incluyendo a México. Cabe destacar que cada país puede tener sus propios lineamientos, pero esta guía sirve como base (Short, 1992; Torres-Bugarín *et al.*, 2001; Torres-Bugarín *et al.*, 2003)

#### 4. Conclusiones

Actualmente se conoce que las células que originan los linfomas sufren mutaciones genéticas que les confieran una mayor sobrevivencia, promoviendo el crecimiento del tumor. Los tratamientos que ahora se desarrollan contra este padecimiento y otras neoplasias, buscan modificar las alteraciones genéticas hasta hoy descritas, sin embargo, estas terapias requieren largas fases de estudio que hacen indispensable el uso de modelos animales antes de los ensayos clínicos en seres humanos. Los modelos murinos ofrecen múltiples ventajas, como la similitud genética con el ser humano lo que permite estudiar la biología del cáncer, el efecto del microambiente tumoral en el desarrollo del linfoma, y la aparición de xenoinjertos derivados de pacientes proporciona una mejor oportunidad para recapitular las características del linfoma primario e investigar la terapia farmacológica para combatirlo. No obstante, de todas las bondades y grandes logros, siempre queda un margen donde los resultados no garantizan efectos similares en el ser humano, así que se debe tener en cuenta las diferencias y similitudes entre ratones y ser humanos. En conclusión, el perfeccionamiento y el avance de los modelos de ratón disponibles en el linfoma minimizan significativamente los fracasos terapéuticos traslacionales en los pacientes. A pesar de que ya existe normativa para el uso de modelos animales para fines de experimentación, aun es un tema controvertido especialmente en Europa; México permite esta acción cumpliendo con las legislaciones vigentes tanto institucionales, nacionales como las internacionales.

#### Conflictos de interés

Los autores declaran la inexistencia de conflictos de interés

#### Contribución de autores

ARLF, concepción y redacción del manuscrito

OJKI, redacción del manuscrito

GGMR, revisión crítica del manuscrito

RIML, revisión crítica del manuscrito

TBO, concepción y redacción del manuscrito.

#### Agradecimientos

A CONAHCYT - Programa Estancia posdoctoral por México 2023, Modalidad Académica (Registro: 19104). A las Universidades Autónoma de Guadalajara (UAG), y Autónoma de Baja California (UABC) por todas las facilidades y el apoyo recibido por estancia posdoctoral.

#### Referencias

- Aguayo-Cervantes, G. (2006) *Evaluación de la actividad citotóxica y antitumoral del extracto acuoso de ajo (Allium sativum), en el modelo Murino L5178Y*. [Tesis de licenciatura en Biología]. Universidad de Guadalajara. CUCBA, División de Cs. Biológicas y Ambientales.
- Ayala-García, M., Ramírez-Barba, É., Hernández, R. (2008). *Inmunología de los trasplantes. Tratado de Cirugía General* (3.ª ed). El Manual Moderno.
- Benavides, F., Guenet, JL. (2000). Modelos murinos de enfermedades humanas. *Medicina (Buenos Aires)*, (61), 215-231.
- Clements, J. (2000). The Mouse Lymphoma Assay. *Mutat Res*, 455, 97–110. DOI: 10.1016/s0027-5107(00)00066-x
- de Jong, M., Maina, T. (2010). Of Mice and Humans: Are They the Same?—Implications in Cancer Translational Research. *J Nucl Med*, 51(4), 501-504. DOI: 10.2967/jnumed.109.065706.

- Clive, D., Johnson, K.O., Spector, J.F., Batson, A.G. and Brown, M.M. (1979) Validation and characterization of the L5178Y/TK+/- mouse lymphoma mutagen assay system. *Mutat Res*, 59, 61-108 [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(79\)90195-7](https://doi.org/10.1016/0027-5107(79)90195-7).
- Donnou, S., Galand, C., Touitou, V., Sautes-Fridman, C., Fabry, Z., Fisson, S. (2012). Murine Models of B-Cell Lymphomas: Promising Tools for Designing Cancer Therapies. *Advances in Hematology*, 2012;2012:701704. <https://doi.org/10.1155/2012/701704>
- Hernández, S. (2006). El modelo animal en las investigaciones biomédicas. *El modelo animal en las investigaciones biomédicas. Biomedicina*, 2(3), 252-256.
- Hernández-Arriaga, J.L. (1999). *Ética en la Investigación biomédica*, (eds). Manual moderno.
- Kohnken, R., Porcu, P., Mishra, A. (2017). Overview of the Use of Murine Models in Leukemia and Lymphoma Research. *Front Oncol*, 7(22), 1-11. DOI: 10.3389/fonc.2017.00022.
- Lloyd, M., Kidd, D. (2012). The mouse lymphoma assay. *Methods Mol Biol*, 817, 35-54. [doi: 10.1007/978-1-61779-421-6\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-421-6_3).
- Mei, N., Guo, X., Moore, M. (2014). Methods for Using the Mouse Lymphoma Assay to Screen for Chemical Mutagenicity and Photo-Mutagenicity. *Methods in Pharmacology and Toxicology*, 561-592. [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-742-6\\_34](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-742-6_34).
- Noble, J.N., Mishra, A. (2019). Development and Significance of Mouse Models in Lymphoma Research. *Curr Hematol Malig Rep*, 14(2), 119-126. <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00504-0>
- Orozco-Barocio, A., Peregrina-Sandoval, J., Velázquez-Magaña, S. (2017). Modelo de Linfoma murino L5178Y en Fase Sólida. *Revista de Ciencias de la Salud*, 4(10), 23-35.
- Perlman, R.L. (2016). Mouse models of human disease: An evolutionary perspective. *Evol Med Public Health*, 2016(1), 170-6. DOI: 10.1093/emph/eow014.
- Press, O.W., Lichtman, M.A. (2015) General Considerations of Lymphomas: Epidemiology, Etiology, Heterogeneity, and Primary Extranodal Disease. *Hematology Malignant Lymphoid Diseases* (eds.). McGraw Hill Education.
- Sabharwa, R., Sircar, K., Sengupta, S., Sharma, B. (2013). Update on classification of lymphomas. *Dental Hypotheses*, 4(1), 8-8. DOI: 10.4103/2155-8213.110180
- Saleh, J. (2018). Murine models of melanoma. *Pathology. Research and Practice*, 214 (9), 1235-1238. DOI: 10.1016/j.prp.2018.07.008
- Schisler, M.R., Moore, M.M., Gollapudi, B.B. (2019). *In Vitro* Mouse Lymphoma Cell (L5178Y Tk+/- - 3.7.2.C) Forward Mutation Assay. *Methods in Molecular Biology*, 2031, 13-28. [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-529-3\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-529-3_2).
- Short, C.E., van Poznak, A. (1992). *Animal Pain*, (1.ª ed). Churchill Livingstone. New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo.
- Szumiel, I. (2005) L5178Y sublines: a look back from 40 years. Part 1: General characteristics. *Int J Radiat Biol*, 81(5), 339 – 352. DOI: 10.1080/09553000500143518
- Torres-Bugarín, O., Ramos-Ibarra, L.R., Zamora-Perez, A., Sáenz, A. (2003) Consideraciones bioéticas en la investigación del dolor en animales de experimentación. *Investigación en Salud*, 1(1), 7-10.
- Torres-Bugarín, O., Ramos-Ibarra, ML., Aréchiga-Ornelas, G. (2001). Dolor en animales: consideraciones éticas en el manejo de animales de experimentación. *El Dolor y la Paliación. Recursos en la Medicina Actual*, (1.a ed). Cuéllar.
- Watanabe, Y., Okura, A., Naito, K., Kobayashi, M. (1988) Murine Liver Metastasis. model Using L5178Y-ML Lymphoma Antitumor Agents on the Metastasis. *Jpn J Cancer Res*, 79, 1208–1206. DOI: 10.1111/j.1349-7006.1988.tb01546.x