

ÍNDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN	1
1. GENERALIDADES	2
2. MORFOLOGÍA DE LA PRÓSTATA DE LA RATA	2
2.1. ANATOMÍA MACROSCÓPICA	2
Descripción de la glándula prostática	2
Vascularización prostática	4
Inervación prostática	5
2.2. ANATOMÍA MICROSCÓPICA	5
Histología general de la próstata	5
Epitelio prostático	7
Células de revestimiento	7
Células secretoras	7
Células basales	8
Células neuroendocrinas	8
Histología de estructuras relacionadas con la próstata	8
3. FISIOLOGÍA DE LA PRÓSTATA DE LA RATA	9
3.1. SECRECIÓN PROSTÁTICA	9
3.2. REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN Y EL MANTENIMIENTO DE LA GLÁNDULA PROSTÁTICA	10
3.3. REGULACIÓN ENDOCRINA	10
Hormonas	10
3.4. REGULACIÓN PARACRINA Y AUTOCRINA	12
3.5. REGULACIÓN NERVIOSA	14
4. DESARROLLO DE LA PRÓSTATA	14
5. EL CADMIO	15
5.1. FUENTES DE CONTAMINACIÓN	16
5.2. METABOLISMO	16
5.3. TOXICIDAD	17
Exposición profesional	17
Exposición no profesional	18
5.4. PATOLOGÍA NO TUMORAL ASOCIADA CON LA EXPOSICIÓN A CADMIO	18

5.5. EL CADMIO COMO CARCINÓGENO.....	19
Carcinogénesis inducida por cadmio en el animal de experimentación.....	20
Carcinogénesis inducida por cadmio en la próstata de la rata.....	20
Mecanismos genotóxicos de la carcinogénesis.....	21
Genotoxicidad directa.....	21
Genotoxicidad indirecta.....	21
Factores que modifican la genotoxicidad por cadmio.....	22
Diferencias entre especies y cepas.....	22
Sinergismos y antagonismos con otras sustancias.....	23
Zinc.....	23
Metalotioneína.....	24
6. FENÓMENOS QUE INFLUYEN EN LA CARCINOGENESIS.....	24
6.1. PROLIFERACIÓN CELULAR.....	25
Antígeno Nuclear de Proliferación Celular (PCNA).....	25
Ubiquitina.....	26
CerbB2.....	27
Glutation-S-Transferasa (GST).....	27
6.2. APOPTOSIS.....	28
Bcl-2.....	29
TGFβ ₁	30
7. LESIONES NEOPLÁSICAS. LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PROSTÁTICA EN RATAS (PIN).....	31
7.1. CÉLULAS NEUROENDOCRINAS Y PIN.....	32
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	33
MATERIAL Y MÉTODOS.....	35
1. ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN.....	36
2. PREPARACIÓN DE LOS TEJIDOS.....	37
3. CRITERIOS MORFOLÓGICOS DE CLASIFICACIÓN DE LAS DISPLASIAS... 37	37
3.1. DISPLASIAS LEVES.....	37
3.2. DISPLASIAS SEVERAS.....	38
4. ESTUDIO CUALITATIVO.....	38
4.1. HISTOQUÍMICA. REACCIÓN DE FEULGEN.....	38
4.2. INMUNOHISTOQUÍMICA.....	39

4.3. DETECCIÓN DE APOPTOSIS	41
5. ESTUDIO CUANTITATIVO	42
5.1. DETERMINACIÓN DEL VOLUMEN PROSTÁTICO VENTRAL Y TOTAL EN FRESCO	42
5.2. VOLUMEN DE LAS DISPLASIAS	42
5.3. DETERMINACIÓN ESTEREOLÓGICA DE LA DENSIDAD NUMÉRICA O NÚMERO RELATIVO DE CÉLULAS EPITELIALES BASALES Y COLUMNARES DE LA PRÓSTATA VENTRAL DE LA RATA	43
5.4. NÚMERO ABSOLUTO DE CÉLULAS EPITELIALES (N).....	46
5.5. DETERMINACIÓN ESTEREOLÓGICA DE LA DENSIDAD NUMÉRICA O NÚMERO RELATIVO DE CÉLULAS EPITELIALES GLUTATION-S-TRANSFERASA P1 (GSTP1) POSITIVAS DE LA PRÓSTATA VENTRAL DE LA RATA	47
5.6. DETERMINACIÓN DEL NÚMERO ABSOLUTO DE CÉLULAS EPITELIALES BASALES, COLUMNARES Y GSTP1 POSITIVAS DE LA PRÓSTATA VENTRAL DE LA RATA	47
5.7. EVALUACIÓN DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR	47
5.8. EVALUACIÓN DE LA APOPTOSIS	48
5.9. EVALUACIÓN DE LA UBIQUITINA	49
5.10. EVALUACIÓN DE LOS RECEPTORES DE ANDRÓGENOS	49
5.11. DENSITOMETRÍA. REACCIÓN DE FEULGEN	50
5.12. FRACCIÓN DE ÁREA. BCL-2	52
5.13. ESTADÍSTICA	52
5.14. FOTOGRAFÍA	53
 RESULTADOS	 54
1. RESULTADOS CUALITATIVOS.....	55
1.1. HISTOLOGÍA CONVENCIONAL DE LA PRÓSTATA VENTRAL DE LA RATA	55
Animales control	55
Animales tratados con cloruro de cadmio	55
Animales tratados con cloruro de cadmio y cloruro de zinc	56
Lesiones displásicas leves	56
Lesiones displásicas severas	57
1.2. EXPRESIÓN DE PCNA	57

1.3. EXPRESIÓN DE APOPTOSIS	58
1.4. EXPRESIÓN DE Bcl-2	58
1.5. EXPRESIÓN DE UBIQUITINA	58
1.6. EXPRESIÓN DE RECEPTORES DE ANDRÓGENOS	59
1.7. EXPRESIÓN DE GSTP1	59
1.8. FEULGEN: CONTENIDO DE ADN	59
1.9. EXPRESIÓN DE TGF β ₁	59
1.10. EXPRESIÓN DE CerbB2	60
1.11. EXPRESIÓN DE METALOTIONEÍNA	60
1.12. EXPRESIÓN DE SEROTONINA	60
2. RESULTADOS CUANTITATIVOS	82
2.1. CUANTIFICACIÓN DE LOS VOLÚMENES PROSTÁTICOS	82
Evaluación en grupos controles y tratados según el tiempo de evolución	82
Próstatas ventrales control	82
Próstatas ventrales tratadas con cloruro de cadmio	82
Próstatas ventrales tratadas con cloruro de cadmio y cloruro de zinc	82
Evaluación en grupos controles y tratados en relación con el tipo de tratamiento ...	83
2.2. CUANTIFICACIÓN DEL ÍNDICE DE PROLIFERACIÓN CELULAR (LI _{PCNA}) ..	85
Evaluación en grupos controles y tratados según el tiempo de evolución	85
Próstatas ventrales control	85
Próstatas ventrales tratadas con cloruro de cadmio	85
Próstatas ventrales tratadas con cloruro de cadmio y cloruro de zinc	85
Evaluación en grupos controles y tratados en relación con el tipo de tratamiento ...	86
Evaluación de las displasias independientemente del tratamiento y el tiempo de evolución	87
2.3. CUANTIFICACIÓN DEL ÍNDICE DE MARCAJE DE APOPTOSIS (LI _{APOPTOSIS}) ...	88
Evaluación en grupos controles y tratados según el tiempo de evolución	88
Próstatas ventrales control	88
Próstatas ventrales tratadas con cloruro de cadmio	88
Próstatas ventrales tratadas con cloruro de cadmio y cloruro de zinc	89
Evaluación en grupos controles y tratados en relación con el tipo de tratamiento ...	89
Evaluación de las displasias independientemente del tratamiento y el tiempo de evolución	90

2.4. CUANTIFICACIÓN DE LA DENSIDAD NUMÉRICA DE CÉLULAS EPITELIALES BASALES Y COLUMNARES DE LA PRÓSTATA VENTRAL DE LA RATA (N_V)	91
Evaluación en grupos controles y tratados según el tiempo de evolución	91
Próstatas ventrales control	91
Próstatas ventrales tratadas con cloruro de cadmio.....	92
Próstatas ventrales tratadas con cloruro de cadmio y cloruro de zinc.....	92
Evaluación en grupos controles y tratados en relación con el tipo de tratamiento....	93
Evaluación de las displasias independientemente del tratamiento y el tiempo de evolución.....	94
2.5. CUANTIFICACIÓN DEL NÚMERO ABSOLUTO DE CÉLULAS EPITELIALES BASALES Y COLUMNARES DE LA PRÓSTATA VENTRAL DE LA RATA (N)....	95
Evaluación en grupos controles y tratados según el tiempo de evolución	95
Próstatas ventrales control	95
Próstatas ventrales tratadas con cloruro de cadmio.....	95
Próstatas ventrales tratadas con cloruro de cadmio y cloruro de zinc.....	95
Evaluación en grupos controles y tratados en relación con el tipo de tratamiento....	96
2.6. DETERMINACIÓN DEL NÚMERO ABSOLUTO DE CÉLULAS EN LAS DISPLASIAS SEVERAS	97
Evaluación de las displasias según el tiempo de evolución	97
Evaluación de las displasias según el tratamiento.....	98
2.7. CUANTIFICACIÓN DEL ÍNDICE DE MARCAJE DE UBIQUITINA ($LI_{UBIQUITINA}$)	99
Evaluación en grupos controles y tratados según el tiempo de evolución	99
Próstatas ventrales control	99
Próstatas ventrales tratadas con cloruro de cadmio.....	99
Próstatas ventrales tratadas con cloruro de cadmio y cloruro de zinc.....	99
Evaluación en grupos controles y tratados en relación con el tipo de tratamiento.....	100
Evaluación de las displasias independientemente del tratamiento y el tiempo de evolución.....	101
2.8. CUANTIFICACIÓN DEL ÍNDICE DE MARCAJE DE RECEPTORES DE ANDRÓGENOS (LI_{RA}).....	102
Evaluación en grupos controles y tratados según el tiempo de evolución	102
Próstatas ventrales control	102
Células basales.....	102

Células columnares	102
Próstatas ventrales tratadas con cloruro de cadmio	102
Próstatas ventrales tratadas con cloruro de cadmio y cloruro de zinc	103
Evaluación en grupos controles y tratados en relación con el tipo de tratamiento	103
Evaluación de las displasias independientemente del tratamiento y el tiempo de evolución	104
2.9. CUANTIFICACIÓN DE LA FRACCIÓN DE VOLUMEN DE Bcl-2 (V_V Bcl-2)	105
Evaluación en grupos controles y tratados según el tiempo de evolución	105
Próstatas ventrales control	105
Próstatas ventrales tratadas con cloruro de cadmio	105
Próstatas ventrales tratadas con cloruro de cadmio y cloruro de zinc	105
Evaluación en grupos controles y tratados en relación con el tipo de tratamiento ..	106
Evaluación de las displasias independientemente del tratamiento y el tiempo de evolución	107
2.10. CUANTIFICACIÓN DE LA DENSIDAD NUMÉRICA DE CÉLULAS EPITELIALES BASALES GSTP1 POSITIVAS DE LA PRÓSTATA VENTRAL DE LA RATA (N_V)	108
Evaluación en grupos controles y tratados según el tiempo de evolución	108
Próstatas ventrales control	108
Próstatas ventrales tratadas con cloruro de cadmio	108
Próstatas ventrales tratadas con cloruro de cadmio y cloruro de zinc	109
Evaluación en grupos controles y tratados en relación con el tipo de tratamiento ..	109
Evaluación de las displasias independientemente del tratamiento y el tiempo de evolución	110
2.11. CUANTIFICACIÓN DEL NÚMERO ABSOLUTO DE CÉLULAS EPITELIALES BASALES GSTP1 POSITIVAS DE LA PRÓSTATA VENTRAL DE LA RATA (N)	111
Evaluación en grupos controles y tratados según el tiempo de evolución	111
Próstatas ventrales control	111
Próstatas ventrales tratadas con cloruro de cadmio	111
Próstatas ventrales tratadas con cloruro de cadmio y cloruro de zinc	112
Evaluación en grupos controles y tratados en relación con el tipo de tratamiento	112
Evaluación de las displasias según el tiempo de evolución	113

Evaluación de las displasias según el tratamiento.....	113
2.12. CUANTIFICACIÓN DEL CONTENIDO DE ADN (c).....	114
Evaluación en grupos controles y tratados según el tiempo de evolución.....	114
Próstatas ventrales control.....	114
Próstatas ventrales tratadas con cloruro de cadmio.....	114
Próstatas ventrales tratadas con cloruro de cadmio y cloruro de zinc.....	114
Evaluación en grupos controles y tratados en relación con el tipo de tratamiento.....	115
Evaluación de las displasias independientemente del tratamiento y el tiempo de evolución.....	116
2.13. INFLUENCIA DE LOS FACTORES TIEMPO Y TRATAMIENTO SOBRE LOS DISTINTOS PARÁMETROS ESTUDIADOS.....	117
2.14. ANÁLISIS DISCRIMINANTE.....	120
Según el tiempo de evolución.....	120
Según el tratamiento.....	124
Según el tipo de displasia.....	127
Resumen de los resultados obtenidos en el análisis discriminante.....	128
DISCUSIÓN	130
1. MODELO EXPERIMENTAL	131
2. TÉCNICAS DE CUANTIFICACIÓN	132
3. ANÁLISIS CUALITATIVO	133
4. ANÁLISIS CUANTITATIVO	138
4.1. RELACIÓN ENTRE LAS DISTINTAS VARIABLES MEDIDAS.....	138
4.2. VALORACIÓN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL TRATAMIENTO Y DEL ENVEJECIMIENTO A LA APARICIÓN DE DISPLASIAS EN LA PRÓSTATA VENTRAL DE LA RATA.....	143
4.3. ANÁLISIS DISCRIMINANTE.....	144
CONCLUSIONES	146
RESUMEN	148
BIBLIOGRAFÍA	152