

Cambios morfométricos en la forma nuclear de fibroblastos mamarios en dos subgrupos de adultas mayores

Morphometric changes in the nuclear form of breast fibroblasts in two subgroups of older adults

Dunia Yailin Macareño Avila, ¹ Pedro Augusto Díaz Rojas, ² Doralny Peña Marrero, ³ Leticia Mármol Caballero. ⁴

¹ Máster en Educación Médica. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral e Histología. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas Holguín. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Departamento de Ciencias Básicas. Holguín, Cuba. duniayma@infomed.sld.cu Orcid <https://orcid.org/0009-0007-0979-2322>

² Doctor en Ciencia en Educación Médica. Máster en Educación Médica. Especialista de Segundo Grado en Histología. Especialista de Segundo Grado en Administración de Salud. Profesor Titular. Investigador Titular. Universidad de Ciencias Médicas. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Departamento de Ciencias Básicas. Holguín. Cuba. pdiaz@infomed.sld.cu Orcid <https://orcid.org/0000-0003-4897-363X>

³ Máster en Educación Médica. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral e Histología. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas Holguín. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Departamento de Ciencias Básicas. Holguín, Cuba. doralny@infomed.sld.cu Orcid <https://orcid.org/0000-0002-5192-7629>

⁴ Máster en Atención Integral a la Mujer. Máster en Educación Médica. Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Histología. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Departamento de Ciencias Básicas. Holguín. Cuba. marmolhlg@infomed.sld.cu Orcid <https://orcid.org/0000-0002-6397-4211>

RESUMEN

Introducción: El factor de forma nuclear es un indicador clave en el análisis morfométrico celular y puede reflejar cambios estructurales relacionados con la edad. Este estudio evaluó las diferencias en el factor de forma nuclear de fibroblastos mamarios en mujeres adultas mayores.

Objetivo: Comparar el factor de forma nuclear de fibroblastos mamarios entre dos grupos etarios de mujeres adultas mayores: 60-75 años y mayores de 75 años.

Métodos: Se seleccionaron muestras de tejido mamario de mujeres de ambos grupos de edad. Se realizaron preparaciones histológicas y análisis morfométrico digital para medir el factor de forma nuclear de los fibroblastos, aplicando técnicas estandarizadas de segmentación y cuantificación.

Resultados: El grupo de mujeres mayores de 75 años mostró un valor significativamente menor del factor de forma nuclear en los fibroblastos comparado con el grupo de 60 a 75 años, indicando cambios morfológicos asociados al envejecimiento avanzado.

Conclusiones: La disminución del factor de forma nuclear en fibroblastos mamarios en mayores de 75 años podría reflejar alteraciones estructurales celulares vinculadas con el proceso de envejecimiento. Estos hallazgos aportan conocimiento relevante para estudios de histología y morfometría en tejidos envejecidos.

Palabras clave: Núcleo celular; Fibroblastos; Glándulas mamarias humanas; Envejecimiento; Mujeres.

SUMMARY

Introduction: Nuclear shape factor is a key indicator in cellular morphometric analysis and may reflect structural changes related to aging. This study evaluated differences in the nuclear shape factor of mammary fibroblasts in elderly women.

Objective: To compare the nuclear shape factor of mammary fibroblasts between two age groups of elderly women: 60-75 years and over 75 years.

Methods: Mammary tissue samples from both age groups were select. Histological preparations and digital morphometric analysis were performed to measure the nuclear shape factor of fibroblasts using standardized segmentation and quantification techniques.

Results: The group of women over 75 years showed a significantly lower nuclear shape factor in fibroblasts compared to the 60-75 years group, indicating morphological changes associated with advance aging.

Conclusions: The reduction in nuclear shape factor in mammary fibroblasts over 75 years may reflect structural cellular alterations linked to the aging process. These findings provide relevant insights for histology and morphometric studies in aged tissues.

Keywords: Cell core; Fibroblasts; Human mammary glands; Aging; Women

INTRODUCCION

El estudio morfométrico de células y sus núcleos en tejidos humanos ha cobrado creciente interés en el campo de la histología y la biología del envejecimiento.^{1,2}

Con el envejecimiento, se han observado modificaciones histológicas en los fibroblastos, tanto en su número como en las características nucleares, lo que podría reflejar cambios funcionales de importancia biológica.^{3,4}

En particular, los fibroblastos del estroma mamario desempeñan un papel fundamental en la arquitectura y funcionalidad del tejido mamario, aportando soporte estructural y participando en la producción de matriz extracelular.^{3,5,6}

La caracterización morfométrica nuclear, incluyendo parámetros como el factor de forma, área, perímetro y volumen, permite cuantificar con precisión las alteraciones celulares vinculadas a la edad. Estudios recientes muestran que en mujeres adultas mayores, en particular las que superan los 75 años, los núcleos

de fibroblastos presentan reducción de tamaño y alteraciones en su forma, reflejo probable de la disminución de la actividad metabólica y celular propia del envejecimiento.⁷

En el contexto específico del estroma mamario, los fibroblastos constituyen una población celular clave para sostener la estructura glandular y regular el comportamiento del tejido a lo largo de la vida. La disminución del volumen nuclear es un indicador morfométrico que puede reflejar la progresiva senescencia celular y cambios en la capacidad reparativa del tejido mamario en mujeres mayores de 60 años. Dichos cambios morfológicos podrían estar relacionados con la involución glandular observada tras la menopausia.⁸

La evaluación morfométrica del factor de forma nuclear en fibroblastos resulta relevante para comprender la dinámica del envejecimiento tisular y su influencia en la patología mamaria. Teniendo en cuenta lo anterior, se decide realizar un estudio morfométrico para valorar los posibles cambios en la forma nuclear de fibroblastos mamaros en dos subgrupos etarios de mujeres adultas mayores.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional comparativo de serie de casos en la población femenina mayores de 60 años de edad en la provincia Holguín.

Se seleccionó una muestra no probabilística intencionada de glándulas mamarias, obtenidas postmortem de 14 mujeres sin lesiones malignas ni benignas conocidas, divididas en dos grupos etarios: 60-75 años y mayores de 75 años.

A cada mujer objeto de estudio se le tomó, desde adentro, fragmento de tejido mamario correspondiente al cuadrante superior interno, dado su fácil obtención y para respetar los aspectos éticos de las investigaciones.

Cada fragmento de tejido fue fijado en formalina al 10 %, se realizó la inclusión con la técnica clásica de la parafina. Los cortes histológicos fueron de 10 micrómetros de espesor y se tiñeron con Hematoxilina y Eosina (H y E).

El estudio histológico de la glándula mamaria se realizó mediante la observación de las imágenes en un microscopio chino Motic, modelo BA-210 con cámara de 3

megapíxel de la compañía Motic, con lente objetivo 100X y lente ocular 10X. Las imágenes se descargaron en una computadora Dell, modelo Optiplex 7010, al que estaba acoplado el sistema de captura del microscopio. El aumento total (At) de observación de las imágenes capturadas en la computadora se calculó por la fórmula:

$$A t = \text{Aumento Objetivo} \times \text{Aumento Lente Reductor} \times \text{Largo de Pantalla} / \text{Sensor Cámara Digital}$$

De esta manera el aumento total con el que se trabajaron las imágenes histológicas al capturarlas en la computadora empleada con ese fin fue de 2125 X.

El análisis morfométrico se hizo a través de la medición del factor de forma nuclear de fibroblastos utilizando el software de análisis de imágenes ImageJ, versión 1.49p del National Institutes of Health, USA, 2015.

Fueron seleccionados para el estudio los núcleos del estroma mamario que correspondían con las características histológicas nucleares de los fibroblastos, además que se observaran bien sus límites y no estuvieran superpuestos. Con esta selección las mediciones se realizaron en un total de 254 núcleos.

El factor de forma se obtuvo con la opción *Shape Descriptor*. Se contorneó el borde externo admisible de los núcleos de las células a manos libres del sistema *ImageJ* (Figura 1). El sistema devuelve el valor de la circularidad o factor de forma, para lo cual utiliza los indicadores de perímetro y área calculados automáticamente por la aplicación.

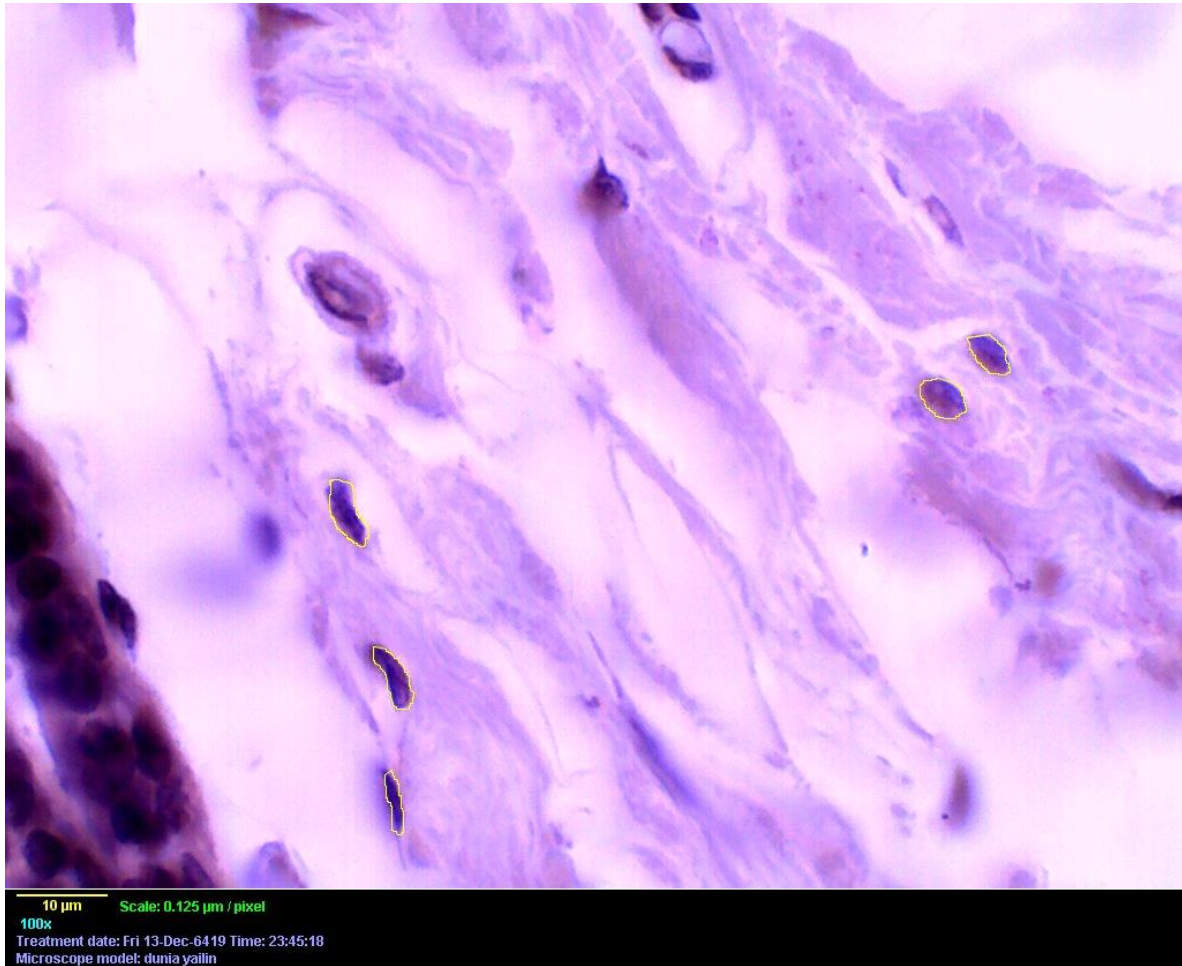


Figura 1. Microfotografía de corte histológico de glándula mamaria que muestra la forma en que se procede a delimitar el borde de los núcleos. Aumento total 2125X. Tinción H y E.

Este indicador fue analizado por separado según los grupos de edades establecidos en el estudio. Los datos se sometieron a un proceso de revisión, para evitar errores, omisiones y/o duplicidad de la información. Fueron eliminados los datos extremos, muy alejados de los valores medios.

Los resultados fueron procesados por el sistema de cálculos estadísticos IBM SPSS Statistics 19v para Windows. Se aplicaron cálculos de estadística descriptiva para resumir la información: valor máximo, valor mínimo, media aritmética, desviación estándar y prueba de distribución normal para las diferentes

series de datos. Dentro de la estadística inferencial se realizó test de diferencia de medias para comparar los valores obtenidos entre diferentes grupos de datos. Para el análisis se consideró un intervalo de confianza del 95 % con una $P \leq 0.05$ para la valoración de la significación estadística.

Se tuvo en cuenta los principios éticos para la investigación médica con datos provenientes de seres humanos de la *World Medical Association Declaration of Helsinki* y la Guía de OMS para los Comité de Ética de las Investigaciones, establecida por el *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) en el 2002.

RESULTADOS

Los resultados del factor de forma fueron mayores en el grupo de mujeres de 60 a 75 años. Al realizar el test de comprobación de medias, se comprobó que existen diferencias significativas entre los grupos etarios en estudio.

Los resultados indican que las dimensiones nucleares de los fibroblastos en el estroma mamario disminuyen con la edad. En la tabla 1 se muestran estos resultados.

Tabla 1: Caracterización del comportamiento de los indicadores nucleares en fibroblastos de glándulas mamarias sanas en ambos grupos de edades.

Indicadores	GM* de mujeres de 60-75 años MA** -DS***	GM de mujeres mayores de 75 años MA-DS	Prueba de hipótesis
Número de núcleos	127	127	
Factor de forma (μm)	0.563-0.123	0.504-0.118	$p \geq 0.001$

Leyenda

* Glándulas mamarias

** Media aritmética

*** Desviación estándar

DISCUSIÓN

Se ha encontrado evidencias en estudios sobre los cambios de la morfología nuclear en fibroblastos con la edad, entre ellos lo relacionados con investigaciones en fibroblastos gingivales humanos.

Estos estudios han reportado un aumento en el área y perímetro nuclear asociado con el envejecimiento, acompañado de una reducción significativa del factor de forma, evidenciando una forma más irregular en fibroblastos de individuos mayores en comparación con jóvenes.⁹ Esto implicaría que el núcleo se vuelve menos regular y menos circular con la edad, lo es congruente con la disminución observada en el factor de forma.

Este fenómeno no es exclusivo de los fibroblastos. Estudios en neuronas corticales de ratones envejecidos muestran también una reducción en la dinámica de la forma nuclear, con núcleos más rígidos y menos capaces de cambiar su morfología ante estímulos externos, lo que apunta a un endurecimiento del núcleo con la edad.¹⁰

Investigaciones en la dermis muestran que los fibroblastos envejecidos muestran pérdida de la identidad celular y se transforman parcialmente hacia fenotipos adipogénicos, junto a una disminución en la producción de colágeno y cambios en la estructura nuclear, reflejando una reorganización funcional.¹¹

Algunos estudios señalan que estas alteraciones de la forma nuclear pueden estar relacionados con un incremento en el número de células senescentes, que presentan marcadores como γ H2A y 53BP1 y cambios en la estructura de la lámina nuclear (Lamin B1), vinculados a la fragilidad nuclear y deterioro funcional.^{9, 12}

Sin embargo trabajos anteriores muestran resultados mixtos, donde se reporta un aumento en la redondez del núcleo en fibroblastos envejecidos en ciertos contextos, aunque acompañados de un aumento en el tamaño nuclear.¹³ Esto puede reflejar diferencias en la técnica de medición o en los tipos específicos de fibroblastos estudiados.

La disminución del factor de forma nuclear puede reflejar una mayor deformación o lobulación del núcleo debido a cambios en el citoesqueleto, estrés mecánico o acumulación de daño en la cromatina con la edad, afectando la regulación génica y contribuyendo al fenotipo de senescencia celular.^{14,15} Así, su hallazgo apoya la idea de que la morfología nuclear es un biomarcador sensible del envejecimiento en fibroblastos mamarios.

No obstante, existen órganos donde estudios morfométricos reflejan respuestas diferentes o adaptativas ante el envejecimiento debido a su función y microambiente específico. Por ejemplo, en músculo esquelético se observan cambios nucleares que implican desregulación epigénica, alterando rutas nucleares que podrían contribuir a la senescencia o adaptación funcional del tejido.¹⁶ Dichos cambios pueden no coincidir exactamente en forma o magnitud con los observados en la glándula mamaria, reflejando una heterogeneidad funcional de fibroblastos según el órgano.

CONCLUSIONES

El análisis morfométrico reveló que el tamaño nuclear de fibroblastos mamarios es significativamente menor en el grupo de mujeres mayores de 75 años en comparación con el grupo de 60 a 75 años. Esta reducción en el tamaño nuclear podría estar asociada a cambios celulares relacionados con el envejecimiento, como la disminución de la actividad metabólica o alteraciones en la estructura cromática.

El factor de forma nuclear, como indicador de la regularidad y complejidad de la forma nuclear, mostró diferencias que sugieren una posible alteración en la morfología nuclear con el avance de la edad, lo que podría tener implicaciones funcionales en la capacidad del fibroblasto para mantener la integridad tisular y la respuesta a estímulos fisiológicos.

Estos hallazgos contribuyen a la comprensión de los cambios celulares y tisulares que ocurre durante el envejecimiento de la glándula mamaria y sugieren que la disminución del tamaño nuclear en fibroblastos podría ser un biomarcador morfológico del envejecimiento celular en este tejido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peña Marrero D, Sánchez Anta AJ, Díaz Rojas PA, Macareño Ávila DY, Silva Jardínez L, Mármol Caballero L. Caracterización morfométrica nuclear de la epidermis sana en pacientes de diferentes edades y sexo. Arch méd Camagüey [Internet]. 2023 [citado 2025 Feb 16] ; 27: Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552023000100055&lng=esext&pid=S1025-02552023000100055&lng=es
2. Sánchez Pérez E, Sánchez Anta A, Díaz Rojas P. Caracterización histológica y morfométrica de la piel facial en personas mayores de 40 años de la provincia Holguín. Morfovvirtual [Internet]. 2018 [citado 03 Dic 2022]. Disponible en: <http://www.morfovvirtual2018.sld.cu/index.php/morfovvirtual/2018/paper/view/288/515>
3. Acosta Gómez A. El fibroblasto: su origen, estructura, funciones y heterogeneidad dentro del periodonto. Univ Odontol [Internet]. 2006 [citado 17 Feb 2025]. Jun-Dic; 25(57):26-33. Disponible en: <https://www.redalcy.org/pdf/2312/231220955005.pdf>
4. Silva Jardínez L, Gutiérrez Aguilera N, Díaz Rojas PA, Peña Marrero D, Macareño Ávila DY, Mármol Caballero L. Morphometric characterization of healthy papillary dermis in patients of different ages and sex. Arch méd Camagüey [Internet]. 2023 [citado 2025 Feb 09] ; 27 Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552023000100052&lng=es
5. Garther LP. Female Reproductive System. In textbook of Histology.4th. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. p 529-557.
6. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. Aparato Genital Femenino. En Ross MH, Kaye GI, Pawlina W Histología. Texto y Atlas Color con Biología Celular y Molecular. 4aed. Editorial Médica Panamericana; 2005.p 760-765.

7. Sánchez et al. Caracterización morfométrica nuclear de glándulas mamarias: diferencias entre grupos etarios. Rev Cubana Histol Med Exp. 14 de febrero de 2011. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552023000100046&lng=es&nrm=iso
8. Macareño Avila DY, Díaz Rojas PA, Peña Marrero D, Mármol Caballero L, Rodríguez Fernández E. El volumen nuclear como indicador del envejecimiento en fibroblastos del estroma mamario en adultas mayores. Biomédicas Villa Clara. 2025. Disponible en: <https://biomedicasyllaclara.sld.cu/index.php/biomedvc/2025/paper/view/6/0>
9. Fernández C, et al. Caracterización de la senescencia y la morfología nuclear en fibroblastos gingivales humanos durante el envejecimiento. PMC. 20 de febrero de 2025. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.gov/articles/PMC11845497/>
10. Frey T, et al. Age associated reduction of nuclear shape dynamics in aged cells. Aging Cell. 2023;22(7): e13925. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ace1.13925>
11. Salzer M, Lafzi A, Berenguer-Llargo A, Youssif C, Castellanos A, et al. Identity Noise and Adipogenic Traits Characterize Dermal Fibroblast Aging. 13 de noviembre de 2018. Disponible en: <https://www.agenciasinc.es/Noticias/La-piel-envejece-por-la-perdida-de-funcion-de-las-celulas-principales-de-la-dermis>
12. Zhang J, et al. Envejecimiento en la dermis: Senescencia de fibroblastos y su papel en el envejecimiento y la enfermedad dérmica. J Dermatol Sci. 30 de noviembre de 2023;112(2):112-123. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10861215/>
13. Pienta KJ, et al. Caracterización de la morfología nuclear y las proteínas de la matriz en fibroblastos cutáneos humanos envejecidos. J Cell Sci.

1992;102(Pt 3):305-313. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0047637492901409>

14. Iyer SR, et al. Age dependent changes in nuclear-cytoplasmic signaling and chromatin structure affect transcriptional regulation. *Aging Cell*. 2021 Apr 16;20(4):e13343. Disponible en:
<https://pmc.ncbi.nlm.gov/articles/PMC8165001/>

15. Kriukov D, et al. Expansión nuclear y remodelación de la estructura de la cromatina en células envejecidas. *Nuclei Acids Res Mol Med*. 2024;1(3):15-27. Disponible en:
<https://academic.oup.com/narmolmed/article/1/3/ugae011/7760381>

16. Cisterna B et al. Alteraciones moleculares y estructurales de los núcleos musculares esqueléticos en el envejecimiento. 2024. Disponible en:
<https://www.mdpi.com/1422-0067/25/3/1833>