

## **Sección 4**

# **Contexto morfofisiológico y patológico**



## CAPÍTULO 13

### DESARROLLO DE LA GLÁNDULA MAMARIA (MAMOGÉNESIS)

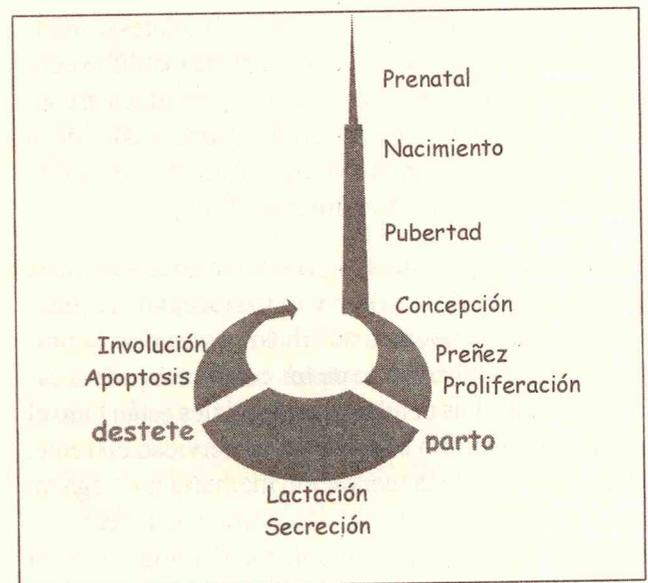
Omar Camargo<sup>1,2</sup>. MVZ, MSc; Martha Olivera Angel<sup>1</sup>, MV, Dr. Sci. Agr. Grupo de <sup>1</sup>Fisiología y Biotecnología de la Reproducción, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad de Antioquia, <sup>2</sup>Universidad Nacional de Colombia (ocamargo@unal.edu.co)

Mamogénesis es el término usado para describir el desarrollo de la glándula mamaria. El desarrollo mamario comienza en el estado fetal y es completado poco tiempo después del inicio de la primera lactación. Durante el desarrollo de la glándula mamaria diferentes moléculas proporcionan información específica al tejido rudimentario. La glándula mamaria es uno de los pocos tejidos de mamíferos que puede sufrir crecimiento, diferenciación funcional y regresión repetidamente (Mustafa, 2001). Los productos diferenciados de la glándula mamaria: las caseínas y otras proteínas de la leche son sintetizados sólo durante la fase final del desarrollo (Topper y Freeman, 1980).

Para que la producción de la leche sea posible, la glándula mamaria sigue el ciclo de crecimiento que se esquematiza a continuación.

La anatomía de la glándula mamaria difiere bastante entre especies. El número de glándulas y pezones no es el mismo para vacas, cerdas, y yeguas. Sin embargo, la anatomía microscópica es muy similar.

A continuación se describirá el proceso de **mamogénesis**, previo repaso de algunos conceptos



**Figura 1. Ciclos de crecimiento de la glándula mamaria.** Las líneas más amplias de la flecha, representan los cambios de tamaño de la glándula mamaria durante el ciclo. Una vez terminada la mamogénesis, comenzarán a repetirse los ciclos de proliferación (lactogénesis), secreción (galactopoyesis) y apoptosis (involución) (Mustafá, 2001).

histológicos, y se revisarán algunos hallazgos recientes relacionados con el tema. La discusión estará limitada principalmente al modelo bovino aunque será necesario citar estudios adelantados en el modelo murino, que es el modelo experimental de elección en este campo.

## 1. ESTRUCTURA DE LA GLÁNDULA MAMARIA

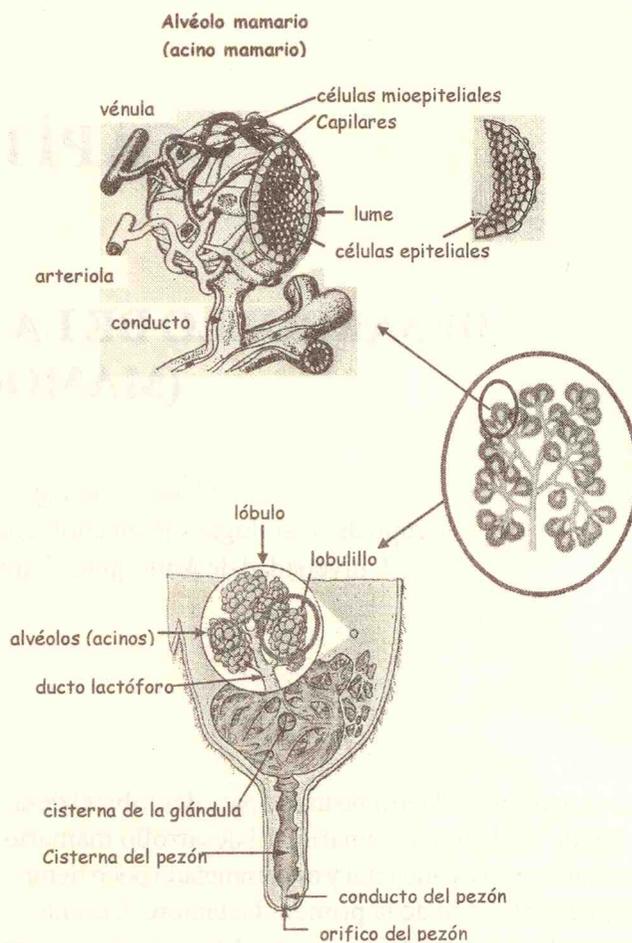
La glándula mamaria está conformada por tejido secretor y tejido conectivo. La cantidad de tejido secretor, o número de células secretoras, es el factor limitante en la capacidad de producción de leche. Es una creencia común que una ubre grande está relacionada con una alta capacidad de producción de leche, lo que no siempre es cierto ya que una ubre grande puede contener una gran cantidad de tejidos conectivo y adiposo. La leche es secretada en las células secretorias, las cuales están organizadas como una capa simple sobre una membrana basal, en una estructura esférica llamada alvéolo (DeLaval, 2006).

Los alvéolos (tejido epitelial secretor) se forman en el fondo de los conductos a manera de saco ciego. Un conjunto de alvéolos o acinos con sus respectivos conductos y tejido conectivo circundante (unidades túbulo-alveolares) conforman un lobulillo mamario y un conjunto de lobulillos conforma el lóbulo mamario. Los alvéolos mamarios son considerados las unidades estructurales y funcionales de la glándula mamaria (Figura 2) (Kordon and Smith, 1998; Mustafá, 2001; Hens y Wysolmerski, 2005).

Las células mioepiteliales son la unidad contráctil de la glándula, la unión de la oxitocina a sus receptores celulares produce la contracción del alvéolo, y esto se acompaña de un ensanchamiento de los conductos para la salida de la leche. Las células mioepiteliales están bajo el control hormonal y no bajo el control nervioso eferente, lo cual significa que la inervación mamaria no juega un papel importante en la expulsión normal de la leche; la adrenalina actúa como antagonista fisiológico de la oxitocina (Costa y Reinemann, 2004).

El 60-80% de la leche sintetizada, entre ordeños, es almacenada en los alvéolos y en los pequeños ductos, mientras que las cisternas de la ubre y del pezón contienen sólo el 20-40%. El pezón consiste en una cisterna y un conducto. Entre la cisterna y el conducto del pezón se hallan 6-10 pliegues longitudinales formando la llamada

Figura 2. Estructura anatómico-histológica de la glándula mamaria bovina (Adaptado de Costa y Reinemann, 2004).



roseta de Fürstenberg. El conducto del canal está rodeado por bandas fibrosas longitudinales y circulares de músculo liso cuya función es mantener cerrado el conducto del pezón entre ordeños; el conducto está provisto adicionalmente de una sustancia queratinoide que actúa como una barrera antibacteriana (DeLaval, 2006).

## 2. ETAPAS DEL DESARROLLO MAMARIO O MAMOGÉNESIS

Para su estudio, la mamogénesis se ha dividido en cuatro etapas:

- Antes del nacimiento
- Desde el nacimiento hasta la concepción
- Durante la preñez
- Durante la lactación

## 2.1 Antes del nacimiento

La glándula mamaria se deriva del ectodermo y del mesodermo embrionario. Los eventos prenatales que dan origen a la glándula mamaria se relacionan de manera secuencial a continuación:

- Formación de las **líneas bilaterales de la leche** que corren paralelas entre los miembros anteriores y posteriores.
- Las células epidérmicas ubicadas a lo largo de las líneas de la leche, se organizan de manera columnar multicapa, formando los llamados **puentes mamarios** que protruyen sobre el plano ventral embrionario. En bovinos esto ocurre en el embrión de 30 días.
- A lo largo de cada puente, las células se agrupan en centros específicos generando áreas ectodérmicas engrosadas denominadas, en conjunto, **placas ectodérmicas**.
- Células de las placas ectodérmicas se invaginan dentro del mesénquima subyacente para formar las **yemas mamarias** en forma de bulbo (Figura 3). En la vaca se forman dos pares de yemas en la región inguinal. Las yemas mamarias formadas durante esta fase son consideradas las principales estructuras a partir de las cuales se originará la glándula mamaria. La maduración de la yema mamaria usualmente coincide con la finalización de la etapa embrionaria y el comienzo de la fetal (45 días en bovinos) (Mustafà, 2001).

Parte de este proceso involucra la condensación y diferenciación del mesénquima subyacente, en un mesénquima mamario denso y especializado que se organiza radialmente alrededor de la yema mamaria, para dar origen a los primordios de pezones. La formación de los pezones comienza en el embrión al alrededor de 60 días y continúa hasta aproximadamente los 6 meses, pero estos no se canalizan (con un sólo ducto) hasta alrededor del nacimiento (Mustafà, 2001; Hens y Wysolmerski, 2005).

La diferenciación del mesénquima denso está asociada con la expresión de receptores de andrógenos. Los andrógenos fetales, presentes en los machos, son los responsables de la destrucción de sus primordios de glándula mamaria. En los machos sólo queda como vestigio un cordón de células epiteliales invaginadas

desconectadas de la piel. Es el final del desarrollo mamario masculino (Figura 3c). En el embrión hembra las yemas permanecen morfológicamente quiescentes hasta el estado final del desarrollo fetal (Hens y Wysolmerski, 2005).

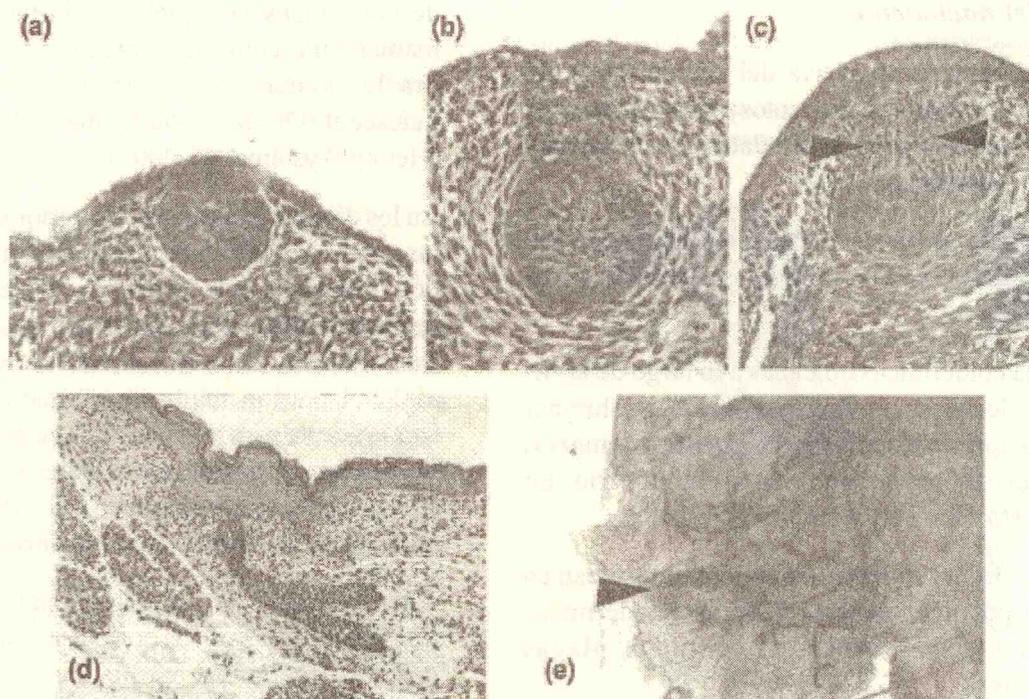
- En los días inmediatamente anteriores al nacimiento las yemas proliferan rápidamente formando un cordón (precursor de la formación del pezón y de la cisterna de la glándula); este evento se denomina **primer rebrote**. En este momento el extremo superficial del cordón mamario contacta la epidermis suprayacente para transformarla en pezón, con su orificio externo, mientras que el extremo profundo canalizado totalmente dará origen a la cisterna de la glándula (Hurley, 2006; Hens y Wysolmerski, 2005).

A los seis meses de edad gestacional, la ubre está casi totalmente desarrollada con cuatro glándulas separadas, un ligamento medio, pezones y cisternas (DeLaval, 2006).

- Durante la última fase del desarrollo mamario prenatal se registra una alta tasa de multiplicación celular y el comienzo de la invasión de las yemas al cojín graso; este evento se conoce como **segundo rebrote** y se caracteriza por la formación de las ramificaciones destinadas a convertirse en los ductos mamarios que darán origen al árbol ductal rudimentario presente al momento del nacimiento (Figura 3d,e) (Hens y Wysolmerski, 2005). Los espacios entre rebrotes serán llenados con tejido adiposo y tejido conectivo lamelar. La porción no glandular de la ubre (tejido conectivo) está bien desarrollada al momento del nacimiento mientras que los rebrotes se hacen huecos (canalizados) poco después del mismo (Mustafa, 2001).

Después del nacimiento cesa el desarrollo mamario hasta la pubertad. No se sabe cómo o por qué muchas células precursoras mamarias forman estas yemas, pero teóricamente es posible que sólo una célula sea necesaria. Así, una glándula mamaria funcional puede originarse de una sola célula (Kordon y Smith, 1998; Hens y Wysolmerski, 2005; Shackleton et al, 2006).

Se sabe poco acerca de la regulación del desarrollo mamario embrionario. Parece que esta fase es la menos sensible a la regulación hormonal. De hecho, el desarro-



**Figura 3. Desarrollo mamario embrionario (modelo murino).** (a) Invaginación de las células epiteliales para formar la yema inicial. (b) La yema de hembra totalmente formada. Las células epiteliales están arregladas en forma de bulbo (bombillo). Las células mesenquimales están dispuestas en cuatro capas en una forma radial al rededor de las células epiteliales. (c) Yema de macho. Bajo la influencia de la testosterona las células mesenquimales se condensan al rededor del tallo de la yema (flechas), constriéndolo hasta interrumpir conexión con la superficie epidérmica. Como consecuencia, células mesenquimales mamarias y muchas células epiteliales en el macho sufren apoptosis. El desarrollo mamario cesa. (d) Rebrote mamario. Las yemas epiteliales crecen para invadir la almohadilla grasa y comenzar el período morfogenético de ramificación ductal. (e) Sistema ductal de un ratón hembra 2 días después del nacimiento. Las flechas indican la conexión del ducto primario con la piel (Hens y Wysolmerski, 2005).

El desarrollo embrionario es primariamente regulado por la acción de una serie de factores de crecimiento locales y genes reguladores del desarrollo. Modelos genéticos han permitido establecer que la proteína relacionada con la hormona paratiroidea y el receptor tipo I PTH/PTHrP (PTH1R), Fgf10 y su receptor Fgfr2b, el factor de transcripción Lef1 y los genes homeobox Hoxc6, Msx1 y Msx2 son todos críticos para el desarrollo embrionario de la glándula mamaria en ratones (Wysolmerski, J., y Van Houten, J.N., 2002).

En la tabla 1 se relacionan algunos de número creciente de moléculas señalizadoras que han sido descritas, y que se expresan bien dentro de las células epiteliales o en las mesenquimales de la yema mamaria (Hens y Wysolmerski, 2005).

**Tabla 1. Moléculas señalizadoras localizadas en las yemas mamarias**

Epitelio	Mesénquima
PTHrP	PTH1R
Wnts 10a, 10b, 6	Eda-A1
$\beta$ -Catenin	Wnt11, Wnt5a
Axin2	Lef1
Lef1	$\beta$ -Catenin
Kremen 2	Fgf7
FGFR2b, FGFR1b	MSX2
Fgfs 4,8,9,17	TBX2
Sonic Hedgehog, Indian Hedgehog	Hoxa9, Hoxb9, Hoxc9
Gli2, Gli3, Ptc1	BMP4
BMP2	ER- $\alpha$ , ER- $\beta$
Edar	Androgen receptor
MSX1, MSX2	Pdgfr
Irx2	Tenascin C
Lmx1b	
TBX3	
PdgfA	

Edar (ectodysplasin receptor) FGF (fibroblast growth factor) Lef (lymphoid enhancing factor) Pdgfr (platelet-derived growth factor receptor) PTH1R, PTHrP receptor 1; PTHrP (parathyroid hormone related protein).

## 2.2. Desde el nacimiento hasta la concepción

Al momento del nacimiento la ternera presenta las siguientes estructuras bien desarrolladas, los pezones, el tejido no secretor (estroma), las cisternas del pezón y de la glándula, los sistemas vascular y linfático, la piel y su cubierta capilar, y aunque las glándulas mamarias están presentes (entidades separadas) estas no conforman aun la ubre (DeLaval, 2006).

El desarrollo de la glándula mamaria en terneras durante este periodo se subdivide así:

### 2.2.1 Crecimiento isométrico I

El crecimiento de la glándula mamaria desde el nacimiento hasta la pubertad, en la mayoría de los mamíferos, es isométrico (similar tasa de crecimiento que la del resto del cuerpo: proporcional). En los bovinos, los primeros dos a tres meses de vida el crecimiento del tejido mamario es isométrico y los conductos mamarios se alargan un poco. Sin embargo, la mayor parte del aumento de la glándula mamaria se deriva de la deposición de tejido graso y formación de tejido conectivo. Durante este período no se registra desarrollo del tejido secretor (Sinha and Tucker, 1969; Mustafa, 2001; Hurley, 2006).

### 2.2.2. Crecimiento alométrico

Después del tercer mes de vida, la tasa de crecimiento de la glándula mamaria en terneras se acelera a una tasa de crecimiento de alrededor de 3.5 veces más alta que la tasa de crecimiento corporal (crecimiento alométrico). El crecimiento alométrico no ocurrirá en ausencia de almohadilla grasa, la cual se constituye en el mayor componente de la masa mamaria. La palpación de la glándula mamaria de las terneras antes de los seis meses de edad es, por tanto, un pobre indicador del potencial productivo del animal.

El crecimiento alométrico de la glándula mamaria continuará por dos a tres meses después de alcanzada la pubertad. Durante este período se registra principalmente engrosamiento, alargamiento y ramificación de los conductos mamarios influenciados por los estrógenos

(elongación y ramificación de los conductos) y la progesterona (ensanchamiento y elongación de los conductos). La prolactina y la somatotropina participan en la sinergia hormonal conducente al desarrollo mamario (Sinha and Tucker, 1969; Mustafa, 2001; Hurley, 2006).

El desarrollo epitelial y estromal durante el crecimiento alométrico están estrechamente ligados y ambos son influenciados por la formación de la matriz extracelular (MEC) (Yang et al., 1980; Bernfield et al., 1984), hormonas endocrinas y factores de crecimiento locales (Plaut, 1993).

### 2.2.3 Crecimiento isométrico II

Una vez finalizado el crecimiento alométrico comienza un segundo período de crecimiento isométrico acompañado de algún crecimiento y ramificación ductal. Los cuartos mamarios continúan su crecimiento principalmente por deposición de tejido grasa, los cuartos anteriores y posteriores se acercan hasta juntarse por la base (Sinha and Tucker, 1969; Mustafa, 2001; Hurley, 2006).

Durante la pubertad, las células alveolares secretoras de leche, en las puntas de los ductos, no se han diferenciado aún y por lo tanto no se puede producir leche. En la marcada proliferación celular, en los extremos de los ductos, participan los estrógenos y algunos factores de crecimiento allí concentrados. El patrón de ramificación del epitelio mamario es regulado por el gen Wnts, el factor de crecimiento de hepatocitos y las proteínas de la familia del factor beta de crecimiento trofoblástico (TGF- $\beta$ ). Estas moléculas parecen regular la producción de matriz extracelular y por lo tanto regular dónde ocurre la ramificación (Uyttendaele et al., 1998). Se ha sugerido que el factor de crecimiento epidérmico (TGF) también se halla presente en los extremos activos de los ductos ejerciendo un efecto estimulante sobre la multiplicación celular (Coleman et al., 1998). Musters y col. (2004), en un estudio adelantado para determinar los efectos locales del TGF- $\beta$ 1, suministrado exógenamente, sobre la proliferación de las células epiteliales y estromales mamarias de terneras, hallaron que el TGF- $\beta$ 1 actúa selectivamente sobre el compartimiento estromal de la glándula mamaria bovina incrementando la proliferación celular y la expresión genética de la fibronectina de la matriz extracelular.

## 2.3 Durante la preñez

Entre la pubertad y la concepción, el desarrollo mamario es isométrico y hay poca diferenciación celular. La ma-

yor tasa de crecimiento mamario ocurre durante este período. El crecimiento que es controlado por los estrógenos y la progesterona, es principalmente ducto-lobular durante la primera mitad de la gestación y lóbulo-alveolar durante la segunda.

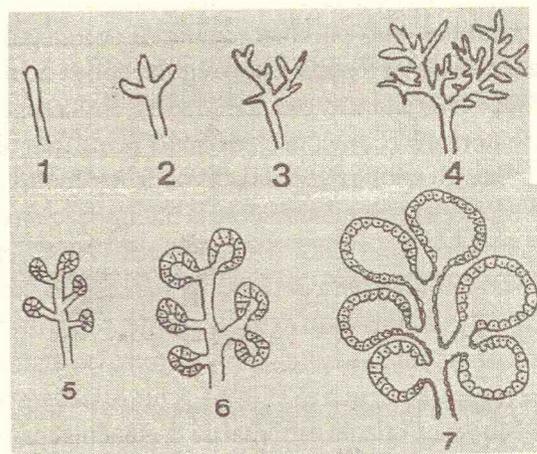
En general, se acepta que en los tres primeros meses se da la proliferación ductal, del 4° al 7° mes se desarrolla el tejido secretor y hacia el 9° mes la actividad secretoria.

En este período los estrógenos y la progesterona aceleran la tasa de división celular en la glándula mamaria (en los extremos profundos de las yemas). Mientras los estrógenos estimulan el crecimiento de los conductos mamarios, la progesterona estimula la formación de los alvéolos. Sinérgicamente ambas hormonas inducen el desarrollo lóbulo-alveolar (Mustafa, 2001; Hurley, 2006).

## 2.4 Durante la lactación

Durante la primera fase de la lactación, hasta el pico de producción, continúa el desarrollo mamario. La leche producida está en función del número de actividad de las células secretorias. Durante la lactación, la tasa de muerte celular es mayor que la tasa de crecimiento celular. La ubre contiene más células secretorias al comienzo que al final de la lactación (Mustafa, 2001; Hurley, 2006).

La figura 4 describe el desarrollo glandular registrado después del nacimiento.



**Figura 4. Desarrollo glandular mamario registrado después del nacimiento.** (1) Crecimiento de un conducto simple, (2) ramificación, (3) ramificación compleja, (4) ramificación compuesta, (5) Proliferación de los alvéolos en extremos de los conductos, (6 y 7) elongación en respuesta al estímulo hormonal (Mustafa, 2001).

El potencial lácteo está ampliamente influenciado por el grado de desarrollo mamario. Los eventos nutricionales durante las fases de crecimiento sensibles a las hormonas, especialmente la fase de gestación avanzada antes del primer parto, pueden afectar significativamente el desarrollo mamario y el subsecuente potencial lácteo (Park, 2005). En terneras de reemplazo, altos niveles de alimentación se traducen en altas tasas de crecimiento en el período pre-puberal, las cuales, a su vez, pueden conllevar a severas reducciones en el potencial de producción lácteo. La evidencia experimental sugiere que los efectos negativos de la sobrealimentación observados, sobre el desempeño productivo subsecuente, se deben a un desarrollo mamario alterado (Sejrsen y Purup, 1996). La sobrealimentación durante el período de crecimiento alométrico reduce el peso del parénquima y/o del ADN antes o durante la pubertad; este fenómeno, no obstante ser objeto de intensa investigación, no se ha podido dilucidar; se propone que la hormona del crecimiento y la leptina son mediadores del efecto negativo (Sejrsen y Purup, 1996; Meyer y col 2004).

La hormona del crecimiento es requerida para el desarrollo mamario pre-puberal y su secreción es reducida en animales con un elevado plan nutricional. Estos hechos han conducido a la hipótesis de que una reducida cantidad de hormona circulante, en respuesta a una elevada ingesta de nutrientes altera el desarrollo mamario pre-puberal. Por su parte, los niveles sistémicos de leptina se incrementan en terneras levantadas con sobreoferta alimenticia. La leptina inhibe la proliferación celular del epitelio mamario estimulada por factores de crecimiento. Estas hipótesis que podrían ayudar a entender mejor la interacción nutrición-desarrollo mamario, son materia de estudio actualmente (Meyer y col 2004; Park, 2005).

## 3. BIBLIOGRAFÍA

- Bernfield, M., S. D. Banerjee, J. E. Koda, and A. C. Rapraeger. 1984. Remodelling of the basement membrane: Morphogenesis and maturation. *Ciba Found Symp.* 108:179-196.
- Coleman, S., Silberstein, G.B. and Daniel, C.W. 1988. Ductal morphogenesis in the mouse mammary gland: Evidence supporting a role for epidermal growth factor. *Dev. Biol.* 127: 304-315.
- Costa, D.A. y Reinemann, D.J. 2004. La necesidad del estímulo. En: *Novedades Lácteas*. Instituto Babcock, Universidad de Wisconsin. Ordeño y calidad de la leche N°

408. Disponible en: [http://babcock.cals.wisc.edu/downloads/du/du\\_408.es.pdf](http://babcock.cals.wisc.edu/downloads/du/du_408.es.pdf) .
- DeLaval. 2006. The mammary gland. Available in: [http://www.delaval.com/Dairy\\_Knowledge/EfficientMilking/The\\_Mammary\\_Gland.htm](http://www.delaval.com/Dairy_Knowledge/EfficientMilking/The_Mammary_Gland.htm) .
- Hurley, W.L. 2006. Lactation biology: mammary development. Department of Animal Science, University of Illinois. Urbana, Illinois. U.S.A. Available in: <http://classes.aces.uiuc.edu/AnSci308/Mamdevelop/mamdevelopresources.html/> .
- Hens, J.R. and Wysolmerski, J.J. 2005. Key stages in mammary gland development: Molecular mechanisms involved in the formation of the embryonic mammary gland. *Breast Cancer Research* 7: 220-2224.
- Kordon, E. C. and Smith, G. H. 1998. An entire functional mammary gland may comprise the progeny from a single cell. *Development* 125: 1921-1930.
- Meyer, M.J., Capuco, A.V., Ross, D.A., Hummel, A., and Van Amburg, M.E. 2004. Prepubertal mammary development in the bovine: influence of nutrition and age at puberty. Proceedings 2004 Cornell Nutrition Conference for Feed Manufacturers, Cornell University, Ithaca NY. pp.77-95.
- Mustafa A. Development of the Mammary Gland (Mammogenesis). Animal Science, Graduate Program 2000-2001. Course Biology of lactation 342-360B mamogenesis. Faculty of Agricultural and Environmental Sciences. McGill University, Montreal, Quebec, Canada. Available in: <http://animsci.agrenv.mcgill.ca/courses/460/>.
- Musters, S., Coughlan, K., McFadden, T., Maple, R., Mulvey, T., and Plaut, K. 2004. Exogenous TGF- $\beta$ 1 Promotes Stromal Development in the Heifer Mammary Gland. *J. Dairy Sci.* 87:896-904.
- Park, C.S. 2005. Role of compensatory mammary growth in epigenetic control of gene expression. *FASEB J.* 19:1586-1591.
- Plaut, K. 1993. Role of epidermal growth factor and transforming growth factors in mammary development and lactation. *J. Dairy Sci.* 76:1526-1538.
- Topper, Y.J. and Freeman, C.S. 1980. Multiple hormone interactions in the developmental biology of the mammary gland. *Physiol. Rev.* 60: 1049-1106.
- Sejrsen, K, and Purup, S. 1996. Influence of prepubertal feeding level on milk yield potential of dairy heifers: a review. *J Anim Sci.* 75:828-835.
- Shackleton, M., et al. 2006. Generation of a functional mammary gland from a single stem cell. *Nature* 439: 84-88.
- Sinha, Y.N. and Tucker, H.A. 1969. Mammary development and pituitary prolactin level of heifers from birth through puberty and during the estrous cycle. *J. Dairy Sci.* 52:507-512.
- Uyttendaele, H. Soriano, J.V., Montesano, R., and Kitajewski, J. 1998. Notch4 and Wnt-1 proteins function to regulate branching morphogenesis of mammary gland epithelial cells in an opposing fashion. *Devel. Biol.* 196: 204-217.
- Wysolmerski, J. and Van Houten, J.N. 2002. Normal mammary development and disorders of breast development and function. In: *Endocrinology of pregnancy*. Chapter 5. Available in: <http://www.endotext.org/pregnancy/index.htm> .
- Yang, J., R. Guzman, J. Richards, V. Jentoft, M. R. DeVault, S. R. Wellings, and S. Nandi. 1980. Primary culture of human mammary epithelial cells embedded in collagen gels. *J. Natl. Cancer Inst.* 65:337-343.

