

Capítulo 1

Mamogénesis

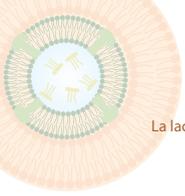
M. Olivera-Angel¹MV, Dr.Sci.Agr. K.Vargas MyB MSc.

1. Mamogénesis fetal

La mamogénesis comienza entre las 18 y 19 semanas de vida intrauterina, tiempo en el cual se pueden reconocer los brotes mamarios epidérmicos que llegan hasta la mesénquima celular. Estos brotes se ubican en una región llamada “línea de leche”, paralela al tórax. El desarrollo se inicia con la aparición de los primeros rudimentos de glándula y el sistema de ductos; este desarrollo es dirigido principalmente por hormonas como la prolactina (Prl), la hormona del crecimiento (GH) y por factores como la proteína morfogenética ósea (BMP4) y el factor de transcripción T-BOX 3 (Figura 1). La interacción entre estos últimos tres genera un estímulo positivo a las células tallo para que se rodeen en un panículo adiposo. La hormona paratiroidea estimula los adipocitos para su crecimiento, la mitosis y la formación del panículo. La yema mamaria aparece

1. Facultad de Ciencias Agrarias, Grupo de Investigación Biogénesis, Universidad de Antioquia.



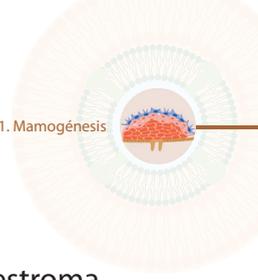


por la acción de factores como el TBX3, los factores de crecimiento de fibroblastos (FCF2B y FCF10), el factor de unión linfoide (LEF1), las homeoproteínas (MSX1/2) y los dedos de zinc (GLI2) (Weaver & Hernandez, 2016, Pechoux, 1994).

En el ectodermo del feto las líneas mamarias son visibles desde el día 35. Alrededor del tercer mes se evidencian los canales mamarios, se forman los ductos excretorios y luego los alvéolos (Figura 1 y 2). Todo el sistema excretor de la glándula mamaria está completo al final del segundo trimestre del feto; la glándula mamaria madura está compuesta por múltiples alvéolos y conductos lo que la clasifica como una glándula alveolar compuesta y ramificada (Figura 2) (Veltmaat, Mailleux, Thiery & Bellusci, 2003).

La presencia de la almohadilla grasa que recubre los ductos primarios influye en la proliferación y en la diferenciación de las células epiteliales mamarias (CEM) a través de la transmisión de los mensajes inducidos por la unión de receptor y ligamiento tanto de los esteroides ováricos como de la GH (Yart, Lollivier, Marnet & Dessauge, 2014). La almohadilla grasa responde a este estímulo hormonal sintetizando varios factores de crecimiento con efectos mitóticos como el factor de crecimiento insulínico (IGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) o el factor de crecimiento del hepatocito (HGF) (Meyer, Capuco, Boisclair & Amburgh, 2006) (Figura 1).

Las células epiteliales no tienen receptores para los esteroides ováricos, pero el estroma sí. Estos receptores intracelulares (R) presentan las variables α y β : R α promueve la proliferación celular mientras que R β la regula. La porción R α es la de mayor expresión en las primeras fases de la mamogénesis, luego aumenta el R β . Este cambio en las variantes podría deberse a una combinación de hormonas esteroideas y factores de



crecimiento: el estradiol aumenta la producción de IGFI en el estroma, lo que sugiere que el estímulo por parte de los estrógenos para la expresión de receptores está mediado de forma paracrina, de una célula de receptor positivo a una célula de receptor negativo (Ellis & Capuco, 2002; Capuco, Ellis, Wood, Akers & Garrett, 2002).

El canal del pezón del feto tiene receptores que inducen la apoptosis de las estructuras epiteliales. A estos receptores se adhiere la testosterona producida por el feto macho; como en la hembra no se produce testosterona, los receptores no ejercen ninguna función (Rey, 2001).

2. Mamogénesis neonatal

Inmediatamente después del nacimiento, la glándula crece en forma isométrica y cerca de la pubertad inicia el crecimiento alométrico. La prolactina (Prl) y los esteroides ováricos controlan el desarrollo de los ductos en el parénquima mamario (almohadilla grasa y estroma) al inducir su crecimiento (Yart et al., 2014) (Figura1).

3. Control hormonal del feto durante el desarrollo embrionario

Se cree que el crecimiento mamario se da debido a la disminución de las concentraciones de progesterona —que el cuerpo lúteo ha mantenido altas durante toda la gestación— y al aumento del estradiol hacia el final de la gestación. La prolactina parece tener un papel permisivo ya que no se encuentra ningún cambio en sus niveles asociado a la mamogénesis y a la formación del lóbulo alveolar durante la gestación. Con respecto a la GH se ha determinado que abunda la expresión de sus receptores en los ductos epiteliales y alveolares cuando la glándula se está diferenciando.



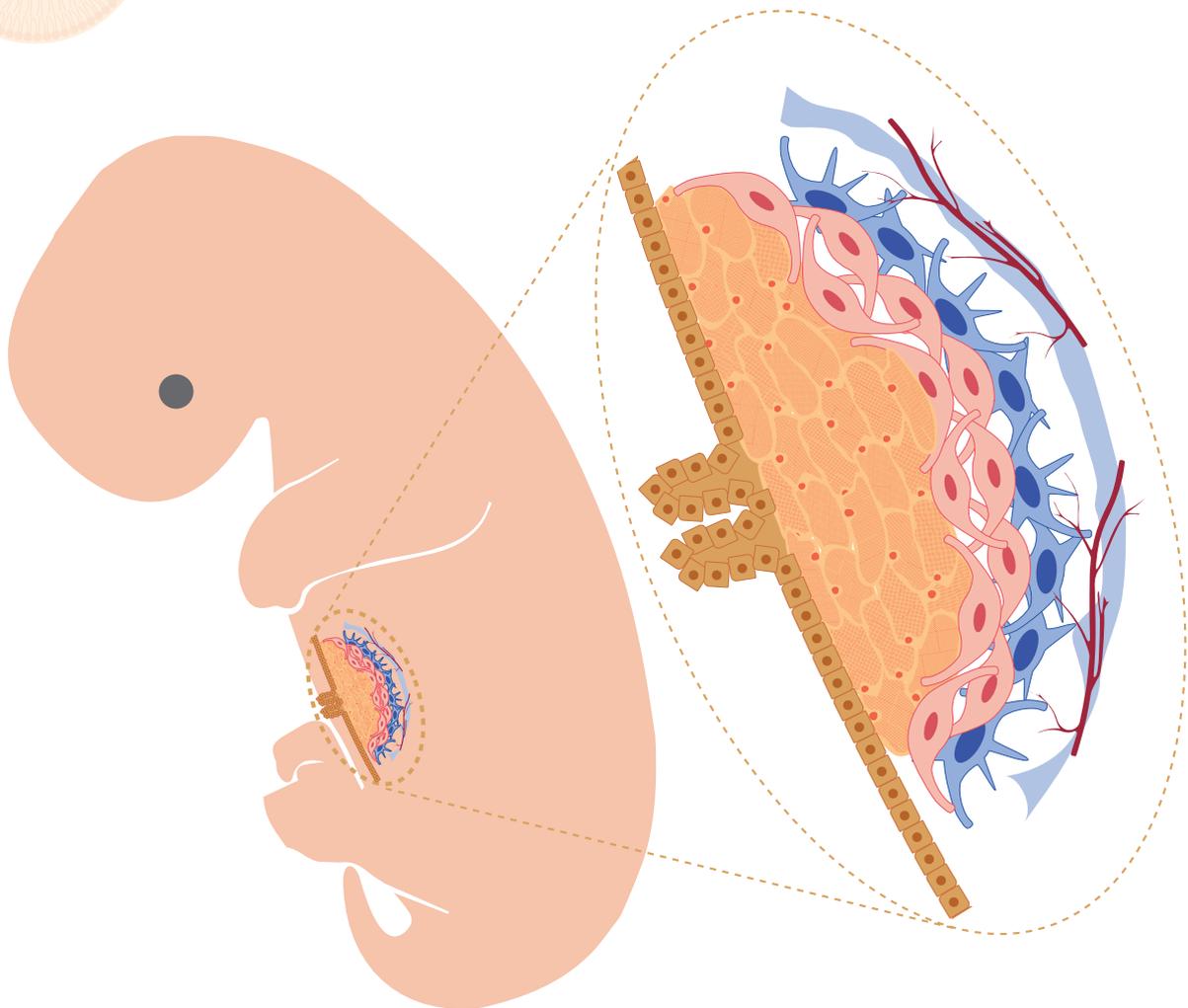
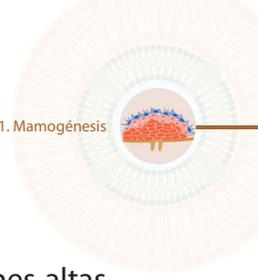


Figura 1. Desarrollo de la glándula mamaria en el feto

Fuente: K. Vargas, 2019

Convenciones:





do, pero el papel que juega aún no es claro. Las concentraciones altas de mRNA para IGF-I al final de la gestación parecen determinar que la acción local de esta media en la mamogénesis (Plath-Gabler, Gabler, Sinowatz, Berisha & Schams, 2001). La hormona tiroidea y los esteroides hormonales parecen mejorar los efectos de las hormonas esteroideas ovárica, pero no se les conoce una función directa (Figura 2) (Sinowatz et al., 2000).

3.1 Mediadores paracrinos locales de las acciones endocrinas en la mamogénesis

El estroma es tejido conectivo reticular y su función es fundamental: dar soporte al desarrollo del tejido epitelial del embrión en el proceso de mamogénesis. Después del nacimiento, la glándula mamaria de la hembra tiene un tejido adiposo llamado almohadilla grasa, un estroma que es la matriz tanto del tejido conectivo como de la grasa. El estroma tiene dos funciones principales: contener el tejido vascular y simpático y proveer una matriz tridimensional y la membrana basal. Además, es el sitio local de la acción hormonal, la síntesis lipídica y la síntesis de factores de crecimiento (Figura 2) (Hovey, Mcfadden & Akers, 1999).

Investigaciones en terneras y novillas han demostrado que un buen plan de alimentación induce a una abundancia de estroma y de parénquima. Esto se debe a las mayores concentraciones de leptina circulante, que a su vez son inducidas por la producción de adipoquinas que realiza la almohadilla grasa (Palin, Farmer & Duarte, 2017).

3.2 Factores de crecimiento durante la mamogénesis

Aparentemente las hormonas no actúan de manera directa: su efecto puede ser potenciador o inhibidor y está mediado por los factores de



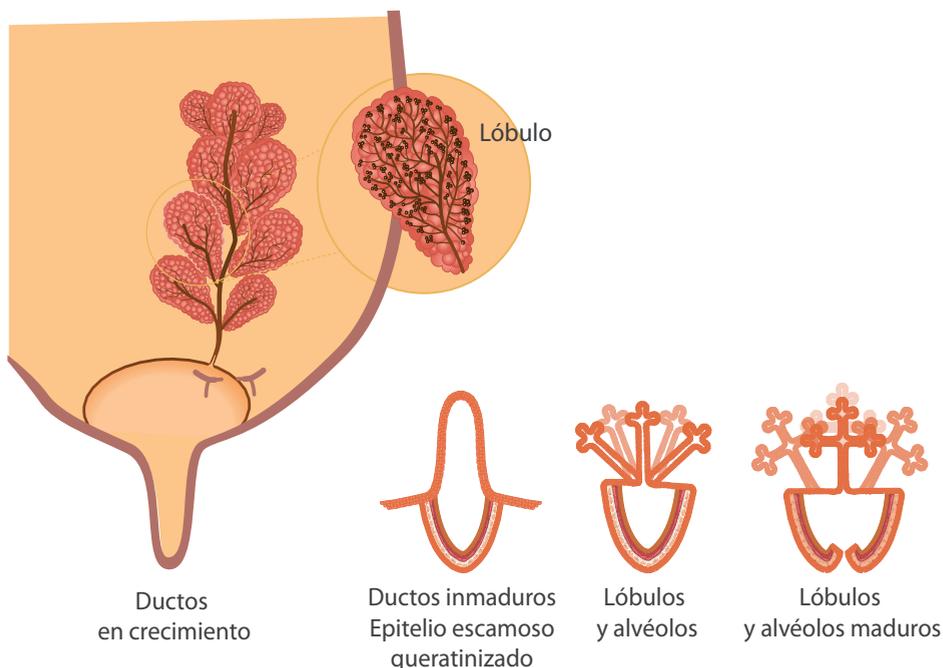
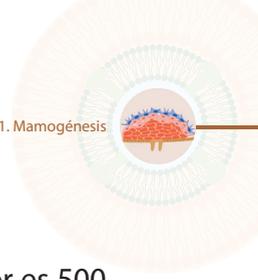


Figura 2. Maduración de los conductos mamarios

Fuente: K. Vargas, 2019

crecimiento como TGF α y TGF β , IGF1 e IGF2, EGF, FGF (Chepko & Smith, 1999). El estudio de la acción de estos factores de crecimiento ha llevado a generar la hipótesis de que la TGF actúa sobre la proliferación de las células ductales en la glándula mamaria prepuberal y da origen a dos tipos de células progenitoras: una capaz de producir hijas que van a formar el ducto y otras que van a formar los alvéolos y lóbulos que secretarán la leche. En rumiantes se encontró la expresión de receptores TGF β -1R (Maple, Akers & Plaut, 1998).

La acción de la IGF1 sobre la proliferación del tejido mamario es clara: se da mediante el receptor IGF1R, muy parecido al receptor de la insulina. Este receptor tiene una estructura heterodimérica α y β . La IGF1 es



producida por el estroma y la unión que genera con su receptor es 500 veces más fuerte que aquella formada por la insulina y su receptor.

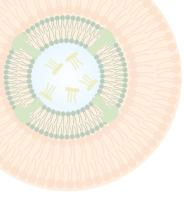
Con el recuento de mRNA para EGF, TGF- α y para la anfiregulina se ha demostrado la acción de la EGF en la mamogénesis. Sin embargo, sus acciones mitogénicas no se han podido esclarecer (Pechoux, Clezardin & Dante, 1994).

El factor transformador de crecimiento β (TGF β) puede promover indirectamente la proliferación de las células del mesénquima e inhibir el crecimiento de las células epiteliales.

Bibliografía

- Capuco, A. V., Ellis, S., Wood, D. L., Akers, R. M., & Garrett, W. (2002). Postnatal mammary ductal growth: three-dimensional imaging of cell proliferation, effects of estrogen treatment, and expression of steroid receptors in prepubertal calves. *Tissue and Cell*, 34(3), 143–154.
- Chepko, G., & Smith, G. H. (1999). Mammary epithelial stem cells: our current understanding. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 4(1), 35–52.
- Ellis, S., & Capuco, A. V. (2002). Cell proliferation in bovine mammary epithelium: identification of the primary proliferative cell population. *Tissue and Cell*, 34(3), 155–163.
- Hovey, R. C., Mcfadden, T. B., & Akers, R. M. (1999). Regulation of mammary gland growth and morphogenesis by the mammary fat pad: a species comparison. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 4(1), 53–68.
- Maple, R. L., Akers, R. M., & Plaut, K. (1998). Effects of steroid hormone treatment on mammary development in prepubertal heifers. *Domestic Animal Endocrinology*, 15(6), 489–498.
- Meyer, M. J., Capuco, A. V., Boisclair, Y. R., & Amburgh. (2006). Estrogen-dependent responses of the mammary fat pad in prepubertal dairy heifers. *Journal of Endocrinology*, 190(3), 819–827. <https://doi.org/10.1677/joe.1.06883>
- Palin, M., Farmer, C., & Duarte, C. (2017). Triennial lactation symposium/bolfa: Adipokines affect mammary growth and function in farm animals. *Journal of Animal Science*, 95(12), 5689–5700.





- Pechoux C, Clezardin P, Dante R, et al. (1994). Localization of thrombospondin , CD36 and CD51 during prenatal development of the human mammary gland. *Pedersen*, 57, 133.
- Plath-Gabler, A., Gabler, C., Sinowatz, F., Berisha, B., & Schams, D. (2001). The expression of the IGF family and GH receptor in the bovine mammary gland. *Journal of Endocrinology*, 168(1), 39–48.
- Rey, R. (2001). Diferenciación sexual embrio-fetal: de las moléculas a la anatomía. *Revista Chilena de Anatomía*, 19(1), 75–82. <https://doi.org/10.4067/S0716-98682001000100012>
- Sinowatz, F., Schams, D., Kolle, S., Plath, A., Lincoln, D., & Waters, M. J. (2000). Cellular localisation of GH receptor in the bovine mammary gland during mammogenesis, lactation and involution. *Journal of Endocrinology*, 166(3), 503–510.
- Veltmaat, J. M., Mailleux, A. A., Thiery, J. P. & Bellusci, S. (2003). Mouse embryonic mammogenesis as a model for the molecular regulation of pattern formation. *Differentiation*, 71(1), 1–17.
- Weaver, S. R., & Hernandez, L. L. (2016). Autocrine-paracrine regulation of the mammary gland. *Journal of Dairy Science*, 99(1), 842–853. <https://doi.org/10.3168/JDS.2015-9828>
- Yart, L., Lollivier, V., Marnet, P. G., & Dessauge, F. (2014). Role of ovarian secretions in mammary gland development and function in ruminants. *Animal*, 8(1), 72–85. <https://doi.org/10.1017/S1751731113001638>