

Capítulo 4

Galactopoyesis y Galactoquinesis

Daniela Londoño¹, MV, Esp., MSc

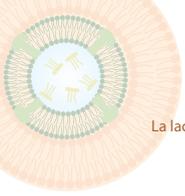
1. Introducción

La galactopoyesis es la etapa de la lactancia que inicia tras la terminación de la lactogénesis II y culmina con la involución de la glándula mamaria. Este proceso también es conocido como el mantenimiento de la lactancia o el mantenimiento de la producción de leche. La galactopoyesis involucra un conjunto regulado de cambios en cuanto al volumen y composición de la leche e incorpora dos elementos constitutivos importantes: las caseínas y las lactoglobulinas (Buhimschi, 2004).

La galactopoyesis se caracteriza por: primero, la **tasa de síntesis y secreción** por medio de factores endocrinos, paracrinós y autocrinos por

1. Grupo de Investigación Biogénesis, Universidad de Antioquia.





la continua secreción de hormonas galactopoyéticas, y segundo, la **eyección de leche**. El vaciamiento de la glándula mamaria a través del ordeño o de la succión del pezón es indispensable para que la secreción láctea se mantenga (Akers, 2016; Valdés & Pérez, 1994).

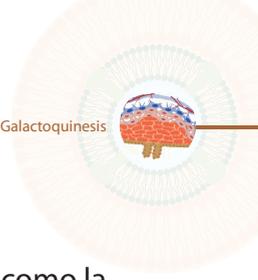
En la regulación endocrina de la secreción de leche se requiere tanto la integración como la interacción entre la adenohipófisis y las hormonas galactopoyéticas (Akers, 2016) como son la prolactina, la hormona del crecimiento (GH), el lactógeno placentario, los glucocorticoides, las hormonas tiroideas, los esteroides ováricos, la insulina y la oxitocina (Akers, 2017; Buhimschi, 2004; Truchet & Honvo-Houéto, 2017).

2. Las hormonas

Prolactina

La prolactina es una hormona proteica, con funciones en la mamogénesis, lactogénesis y galactopoyesis. La prolactina es una estructura constituida por 199 aminoácidos con un peso molecular de 23 kd con varias isoformas (Buhimschi, 2004; Chilton & Hewetson, 2005; Marasco, 2015; Saleem, Martin & Coates, 2018). Es una hormona monogénica (sintetizada a partir de un solo gen lactogénico) producida y liberada por las células lactotrofas de la adenohipófisis, las cuales sufren hiperplasia e hipertrofia durante la lactancia (Lacasse et al., 2012; Lacasse, Ollier, Lollivier & Boutinaud, 2015). Tras su síntesis, la prolactina se almacena en gránulos secretores citoplasmáticos hasta su liberación al sistema circulatorio y posterior unión a los receptores en la membrana del lactocito (Buhimschi, 2004).

Una de las funciones de la prolactina es desencadenar la acción enzimática para la producción de las caseínas de la leche, la lactosa sintasa

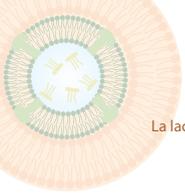


y enzimas involucradas en el metabolismo lipídico del lactocito como la expresión de la acetil- CoA carboxilasa. También se han encontrado funciones de la prolactina estimulando la bomba ATPasa Na/K en la CEM.

Otra de las funciones de la prolactina es modular el estado de diferenciación, supervivencia y proliferación (Chilton & Hewetson, 2005) de las CEM (McManaman & Neville, 2003; Tucker, 2010). Además, la prolactina protege a las células epiteliales mamarias de la apoptosis por supresión de la expresión de un inhibidor del factor similar a la insulina (IGFBP-5). La expresión del IGFBP-5 está relacionado con la disminución de la prolactina, que genera un aumento de la apoptosis de las CEM con una interrupción de la barrera sangre-leche y la disminución de la cantidad de las células secretoras (Akers, 2016). Otro efecto galactopoyético que tiene la prolactina en conjunto con la GH en el rumiante es mantener el número de CEM y su estado diferenciado (Lacasse et al., 2012).

La secreción de prolactina durante la galactopoyesis está relacionada con los estímulos asociados al ordeño o a la succión que inducen el reflejo de bajada de la leche. Las principales reguladoras a la baja de la prolactina son la dopamina y el sistema GABA (Akers, 2016), también llamados PIF (factores inhibidores de la prolactina), las cuales se producen en el hipotálamo. Allí también producen la β endorfina y la serotonina, llamadas también PRF (factores liberadores de la prolactina). Cuando inicia el estímulo de succión del pezón por parte del ternero o con el ordeño, se desencadena la galactoquinesis (reflejo de bajada y eyección de la leche) y se liberan serotoninas y β endorfinas, factores inhibidores de las dopaminas. También influyen en la liberación de la prolactina factores autocrinos y paracrinos como la tirotrina, el péptido vascular intestinal y la angiotensina II (Buhimschi, 2004; Perez, 2010; Saleem et al., 2018), así como la oxitocina, los opioides y la histamina.



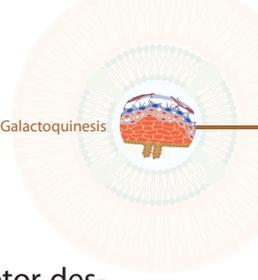


El reflejo de bajada y eyección de la leche determina la cantidad de prolactina secretada (Lacasse et al., 2012; Perez, 2010; Valdés & Pérez, 1994). Inicialmente se libera el PRF, una vez termina el reflejo se libera el PIF (Valdés & Pérez, 1994). Los niveles séricos máximos de prolactina se alcanzan de 15 a 20 minutos después de iniciado el ordeño y descienden de 10 a 15 veces después de este. Durante la galactopoyesis los niveles más altos de esta hormona se detectan hacia la semana 8 de lactancia (Akers, 2017; Lacasse et al., 2015). Se ha demostrado que los picos de prolactina producidos durante la galactopoyesis son más altos en las vacas multíparas que las vacas primíparas de razas productoras de leche (Collier, Annen-Dawson & Pezeshki, 2012).

Los estrógenos son los principales moduladores de la transcripción del gen de la prolactina (Buhimschi, 2004; Frasor & Gibori, 2003). Esta transcripción está regulada principalmente por el factor de transcripción específico de la hipófisis anterior (Pit-1), que regula también la transcripción del gen de la GH. La activación del gen por estímulo de los estrógenos requiere una interacción de Pit-1 con la hormona liberadora de tirotrópina y otros factores de crecimiento (Buhimschi, 2004; Frasor & Gibori, 2003).

La progesterona, por su parte, estimula en forma indirecta la liberación de prolactina por su efecto estimulador de la reducción de dopamina hipotalámica. La insulina, el cortisol y la GH contribuyen al efecto lactogénico de la prolactina, es decir, soportan la síntesis y secreción de la leche (Buhimschi, 2004; Lacasse et al., 2012).

Los efectos de la prolactina, tanto autocrinos como paracrinos, están mediados por el receptor de prolactina (PRLR) (Binart et al., 2002), uno de los miembros de la superfamilia de citoquinas hematopoyéticas (Shemanko, 2008). La expresión de los receptores aumenta a medida que avanzan las diferentes fases de la lactogénesis y aumenta aún más



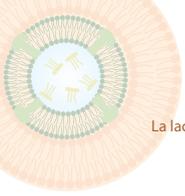
durante la galactopoyesis. La unión de la prolactina a su receptor desencadena la dimerización de este último, lo que conlleva a la activación de la vía JAK-2. Esta vía activa a las proteínas STAT que, una vez fosforiladas y dimerizadas, se traslocan al núcleo donde se unen al ADN de una manera específica para activar la transcripción de genes. JAK – STAT es la vía de señalización mejor caracterizada para la acción de la prolactina (Chilton & Hewetson, 2005) (Frasor & Gibori, 2003). La prolactina actúa a través de la STAT5a como regulador de la transcripción de caseína (Akers, 2016; Chilton & Hewetson, 2005; Perez, 2010)

Hormona del crecimiento (GH)

La hormona de crecimiento (GH), también conocida como somatotropina (ST), es considerada un agente homeorrético. Es una proteína galactopoyética (Tucker, 2010) conformada por 190 o 191 aminoácidos, sintetizada y secretada por la adenohipófisis (Etherton & Bauman, 1998). La secreción de esta hormona está regulada por dos péptidos hipotalámicos (Bergan-Roller & Sheridan, 2018): uno encargado de estimular, llamado factor liberador de la hormona de crecimiento (GRF), y otro de inhibir, llamado somatostatina (Etherton & Bauman, 1998). Los GRF varían entre las diferentes especies, los más conocidos son adenilato ciclasa (AC), adenosín monofosfato cíclico (AMPc), proteína quinasa A (PKA) y fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K). Existen también mitógenos (MAPK) que además de estimular la liberación de GH, activan factores de transcripción como el PIT-1 y la proteína de unión en respuesta al AMPc (CREB), que a su vez induce la expresión de GH. La somatostatina inhibe la AC, lo cual impide la secreción de GH sin afectar su expresión (Bergan-Roller & Sheridan, 2018).

La GH inicia su acción al unirse a su receptor (GHR) localizado en la membrana plasmática de las células diana. Los GHR pertenecen a la familia de





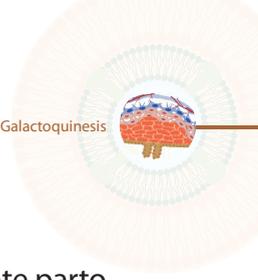
los receptores de citoquinas clase I. Estos receptores tienen 3 dominios: el extracelular, el transmembranal y el intracelular. La unión del GH a su receptor induce vías de señalización como JAK-STAT, PI3K-AKT, ERK y señales hormonales como la insulina y el IGF (Bergan-Roller & Sheridan, 2018).

Esta hormona actúa en el hígado estimulando la síntesis y secreción del factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1) y la proteína de unión al mismo (IGFBP) (Etherton & Bauman, 1998). El IGF-1 se une a sus receptores hipofisarios, estimula la liberación de somatostatina y por esta vía disminuye la producción y secreción de GH. La GH estimula además las hormonas tiroideas (Bergan-Roller & Sheridan, 2018) y aumenta la efectividad de otras hormonas lactogénicas y galactopoyéticas (Akers, 2016).

La GH genera dos tipos de efectos biológicos: el somatogénico, que estimula la proliferación celular mediado por el IGF-1, y el metabólico, que involucra el metabolismo de carbohidratos, lípidos, proteínas y minerales, lo cual produce cambios coordinados en el aprovechamiento de los nutrientes (Etherton & Bauman, 1998).

La vaca en el periparto pasa de no tener requerimientos para la producción de leche, ya que se encuentra seca, a requerir gran cantidad de nutrientes para la lactogénesis y galactopoyesis durante los primeros 100 días de lactancia. La GH es la hormona que induce la llamada **partición de nutrientes**, que se refiere a la resistencia del hígado a producir GHR. Como la GH no puede unirse a su receptor, no puede inducir la producción de IGF-1 ni de su proteína transportadora. Así que no se puede regular a la baja la GH, lo que induce hiperglicemia y lipólisis.

Para suplir las entre concentraciones de glucosa, triglicéridos y aminoácidos necesarios en la leche, la glándula mamaria toma los nutrientes requeridos a partir de la hiperglicemia y la lipólisis sistémica. La partición de



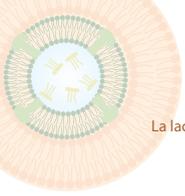
nutrientes se mantiene mientras la vaca, que ha ingresado durante parto en un déficit energético, es capaz de regresar a una condición de balance energético positivo, más o menos 100 días postparto. A medida que ingresa en un balance energético positivo, se expresan cada vez más GHR en el hígado, lo que hace que disminuya la hiperglicemia y la lipólisis.

Los principales órganos donde ocurre la homeorresis son el tejido adiposo y hepático. En el tejido adiposo, la GH inhibe la lipogénesis cuando los animales tienen un balance energético positivo y promueve la lipólisis cuando se encuentran en balance energético negativo (Akers, 2016). Estos cambios son mediados por una modulación de la capacidad de respuesta del tejido adiposo a la insulina, lo que permite el direccionamiento de la glucosa para apoyar el aumento de la producción de proteínas y azúcares para la síntesis de leche en animales lactantes (Ether-ton & Bauman, 1998). En el hígado, la GH interviene en el metabolismo de los carbohidratos, proceso fundamental en la vaca lechera ya que la glucosa se origina casi exclusivamente a partir de la gluconeogénesis en el hígado. Típicamente entre el 60 y el 80% de la glucosa se utiliza para la síntesis de leche. La GH permite mantener una tasa constante de gluconeogénesis (Ether-ton & Bauman, 1998).

En otros tejidos, como el músculo esquelético, los efectos galactopoyéticos son mediados por otros miembros del eje de la ST como el IGF-1 e IGFBP. La GH disminuye la utilización de glucosa y la oxidación de aminoácidos con el fin de conservar nutrientes y energía para la síntesis de lactosa, proteínas y lípidos de la leche. La GH no actúa directamente en la glándula mamaria, los IGF y las proteínas de unión son los mediadores de los efectos de la GH (Akers, 2016).

Hace varias décadas se comenzó a producir GH recombinante en cepas de *Escherichia coli* a partir de la incorporación de la secuencia de ADN que

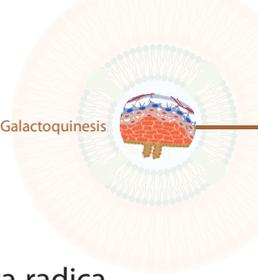




codifica para GH bovina. Con la producción de la somatotropina bovina (bST) se hizo factible utilizar la hormona para aumentar el rendimiento lactacional de las vacas lecheras (Akers, 2016). Se ha demostrado que la administración exógena de bST interviene en la producción y movilización de nutrientes para la producción de leche (Akers, 2017), lo cual mejora el rendimiento de la lactancia en mamíferos. En vacas se aplica principalmente en el último 80% de la lactancia, cuando están en balance energético positivo (la respuesta al inicio de la lactancia es insignificante). El resultado es un aumento de en promedio 4 a 6 Kg de leche/día (aproximadamente entre un 10 y un 15%) sin alterar la composición bruta de la leche (grasa, proteína y lactosa). La respuesta es indistinta a la raza lechera con la cual se trabaje, así como al número de partos y al potencial genético. La aplicación exógena de bST resulta en un mayor rendimiento y una mayor persistencia durante la lactancia, debido a una desviación del gasto cardíaco y a un aumento del flujo sanguíneo a la glándula mamaria (Etherton & Bauman, 1998). En respuesta a la aplicación de bST, la secreción de leche aumenta en un día y se maximiza en una semana. Este aumento se mantiene durante el tratamiento, pero vuelve rápidamente a los niveles de control cuando se suspende la aplicación de bST (Akers, 2016).

Oxitocina

El movimiento anterógrado de la leche a través de los alvéolos y los senos lactíferos no ocurre de forma pasiva y requiere la estimulación de agentes galactoquinéticos para su expulsión (Buhimschi, 2004). Las responsables de la contracción y expulsión de la leche son las células mioepiteliales que se encuentran rodeando los alvéolos y conductos mamarios (McManaman & Neville, 2003). Estas células carecen de inervación y contienen receptores para oxitocina que aumentan a los pocos días después del parto (Bruckmaier, 2005; Valdés & Pérez, 1994).



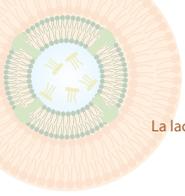
La importancia de la oxitocina como hormona galactoquinética radica en la eliminación eficiente de la leche acumulada en el alvéolo (Akers, 2016; Buhimschi, 2004). Al inicio del ordeño o amamantamiento, la leche se encuentra almacenada en los conductos galactóforos (leche cisternal) y puede ser removida por presión simple del pezón. La otra fracción de la leche se encuentra en los alvéolos y pequeños conductos (leche alveolar) (Angulo, 2007). La oxitocina viaja hasta la glándula mamaria a través del torrente sanguíneo, donde produce contracción de las células mioepiteliales por unión con su receptor. Este proceso tiene como consecuencia el desplazamiento de la leche desde el alvéolo hasta el espacio cisternal (Bruckmaier, 2005; Buhimschi, 2004).

Las vacas lecheras en producción pueden almacenar hasta 10 litros de leche cisternal en cada pezón. Los estímulos neurohormonales resultantes de la succión o palpación del pezón son transmitidos por nervios somáticos hasta el hipotálamo, lo que genera un estímulo en la neurohipófisis con la consecuente liberación pulsátil de oxitocina y en menor medida de vasopresina (Bruckmaier & Blum, 2010).

Si bien la oxitocina se libera desde la hipófisis de manera pulsátil durante la succión o el ordeño, la respuesta sobre el tejido mamario no está relacionada con la cantidad de leche en la ubre, sino exclusivamente con la eyección (Bruckmaier & Blum, 2010). Adicionalmente, algunos estímulos visuales u olfatorios se convierten en reflejos condicionados y pueden desencadenar la liberación de oxitocina. La galactoquinesis puede ser inhibida por estímulos negativos como dolor, maltrato o cambios de ordeñadores o máquinas, entre otros, que inducen la liberación de catecolaminas (Bruckmaier & Wellnitz, 2008; Goodman & Grosvenor, 2010).

El vaciamiento de la mama, que como se expresó anteriormente es determinante para estimular la producción láctea, se conoce como control





interno de la secreción láctea. Este mecanismo está regulado por varios componentes: la capacidad de almacenamiento, la capacidad de vaciamiento y el contenido de grasa al inicio y final del ordeño —debido a que al inicio del ordeño la leche contiene menor cantidad de grasa comparado con el final del ordeño (Valdés & Pérez, 1994).

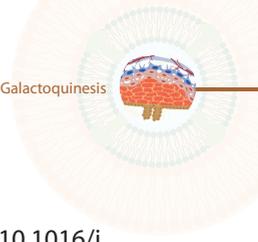
Mientras que la leche esté acumulada en el alvéolo, está activo el factor inhibidor de la lactancia (FIL), con lo que la velocidad de producción de leche de los lactocitos disminuye. Estudios *in vitro* sobre FIL demuestran que inhibe la síntesis proteica en el lactocito, interrumpe la secreción del aparato de Golgi y disminuye el efecto estimulante de la prolactina (Marnet & Komara, 2008; Valdés & Pérez, 1994).

Glucocorticoides

El principal glucocorticoide en vacas es el cortisol, pero se sabe poco de la acción de esta hormona durante la galactopoyesis. Algunos autores han reportado una acción en el aumento de la biosíntesis de caseína y el aumento de la captación de glucosa en las CEM (Bergan-Roller & Sheridan, 2018).

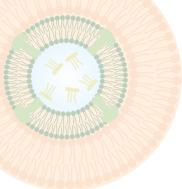
Bibliografía

- Akers, R. M. (2016). Chapter endocrine, growth factor, and neural regulation of mammary function. In *Lactation and the mammary gland*.
- Akers, R. M. (2017). A 100-Year Review: Mammary development and lactation. *Journal of Dairy Science*. 100 (12), 10332-10352. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-12983>
- Angulo, J. O. M. (2007). Fisiología de la reproducción láctea. In *Buenas practicas de producción primaria de leche* (pp. 1–10). Medellín: Editotial Biogenesis.
- Bergan-Roller, H. E., & Sheridan, M. A. (2018). The growth hormone signaling system: Insights into coordinating the anabolic and catabolic actions of growth hormone.



- General and Comparative Endocrinology*, 258, 119–133. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2017.07.028>
- Binart, N., Kelly, P. A., Bachelot, A., Kedzia, C., Kopchick, J. J., Ormandy, C. J., & Hennighausen, L. (2002). The role of prolactin and growth hormone in mammary gland development. *Molecular and Cellular Endocrinology* 197(1-2), 127-131. [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(02\)00286-1](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(02)00286-1)
- Bruckmaier, R. M. (2005). Normal and disturbed milk ejection in dairy cows. *Domestic Animal Endocrinology* 29 (2), 268-73. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2005.02.023>
- Bruckmaier, R. M., & Blum, J. W. (2010). Oxytocin Release and Milk Removal in Ruminants. *Journal of Dairy Science* 81 (4), 939-49. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(98\)75654-1](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(98)75654-1)
- Bruckmaier, R. M., & Wellnitz, O. (2008). Induction of milk ejection and milk removal in different production systems. *Journal of Animal Science*. 86 (13 Suppl), 15-20. <https://doi.org/10.2527/jas.2007-0335>
- Buhimschi, C. S. (2004). Endocrinology of lactation. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 31 (4), 963-79, xii. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2004.08.002>
- Chilton, B. S., & Hewetson, A. (2005). Prolactin and Growth Hormone Signaling. *Current Topics in Developmental Biology* 68, 1-23. [https://doi.org/10.1016/S0070-2153\(05\)68001-5](https://doi.org/10.1016/S0070-2153(05)68001-5)
- Collier, R. J., Annen-Dawson, E. L., & Pezeshki, A. (2012). Effects of continuous lactation and short dry periods on mammary function and animal health. *Animal*, 6(3), 403–414. <https://doi.org/10.1017/S1751731111002461>
- De Koster, J. D., & Opsomer, G. (2013). Insulin resistance in dairy cows. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*, 29(2), 299–322. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2013.04.002>
- Etherton, T. D., & Bauman, D. E. (1998). Biology of somatotropin in growth and lactation of domestic animals. *Physiological Reviews*, 78(3), 745–761. <https://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.3.745>
- Frasor, J., & Gibori, G. (2003). Prolactin regulation of estrogen receptor expression. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 14 (3), 118-23. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(03\)00030-4](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(03)00030-4)





- Goodman, G. T., & Grosvenor, C. E. (2010). Neuroendocrine control of the milk ejection reflex. *Journal of Dairy Science* 66 (10), 2226-35. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(83\)82072-4](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(83)82072-4)
- Lacasse, P., Lollivier, V., Dessauge, F., Bruckmaier, R. M., Ollier, S., & Boutinaud, M. (2012). New developments on the galactopoietic role of prolactin in dairy ruminants. *Domestic Animal Endocrinology*. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2011.12.007>
- Lacasse, P., Ollier, S., Lollivier, V., & Boutinaud, M. (2015). New insights into the importance of prolactin in dairy ruminants. *Journal of Dairy Science* 99 (1), 864-74. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10035>
- Marasco, L. A. (2015). Unsolved mysteries of the human mammary gland: defining and redefining the critical questions from the lactation consultant's perspective. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. <https://doi.org/10.1007/s10911-015-9330-7>
- Marnet, P. G., & Komara, M. (2008). Management systems with extended milking intervals in ruminants: regulation of production and quality of milk 86 (13 Suppl), 47-56. *Journal of Animal Science*.
- McManaman, J. L., & Neville, M. C. (2003). Mammary physiology and milk secretion. *Advanced Drug Delivery Reviews* 55 (5), 629-41. [55 \(5\), 629-41 https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(03\)00033-4](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(03)00033-4)
- Perez, J.M. (2010). Fisiología de la prolactina. *Instituto de Investigaciones Biomédicas A. Sols, CSIC/UAM*, 2-14. Retrieved from file:///F:/USB 2/prolactina/Pro lactina 2/19. Fisiología de la prolactina 2015.pdf
- Saleem, M., Martin, H., & Coates, P. (2018). Prolactin biology and laboratory measurement: An update on physiology and current analytical issues. *Clinical Biochemist Reviews*.
- Shemanko, C. S. (2008). Mammary epithelial stem and progenitor cells and the prolactin pathway. *Frontiers in Bioscience* 13, 3940-50. <https://doi.org/10.2741/2982>
- Truchet, S., & Honvo-Houéto, E. (2017). Physiology of milk secretion. Best Practice and Research: *Clinical Endocrinology and Metabolism*, 31(4), 367-384. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.10.008>
- Tucker, H. A. (2010). Physiological control of mammary growth, lactogenesis, and lactation. *Journal of Dairy Science* 64 (6), 1403-21. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(81\)82711-7](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(81)82711-7)
- Valdés, V., & Pérez, A. (1994). *Fisiología de la glándula mamaria y lactancia*. UNICEF Chile, 2015 - unicef.cl