

Capítulo 6

Receptores hormonales que afectan directa o indirectamente la función de la glándula mamaria

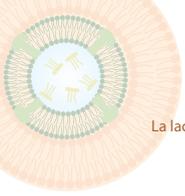
M. Olivera-Angel¹ MV, Dr. Sci.Agr.

1. Introducción

De apegarse a la definición tradicional de hormona, a saber, la sustancia producida por una glándula que viaja a un órgano blanco vía sanguínea, hoy en día sustancias como los neurotransmisores y los factores de

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



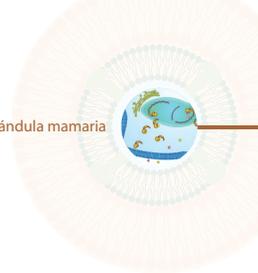


crecimiento también podrían considerarse hormonas. Los neurotransmisores se liberan entre espacios sinápticos o entre terminaciones nerviosas, ejercen su efecto en la misma célula blanco (Figura 1) e inducen funciones hormonales. Los factores de crecimiento pueden ser producidos por la misma célula blanco, induciendo una función autocrina, o pueden producir efecto sobre la célula vecina en forma paracrina. Así, todas aquellas moléculas que se producen en algún lugar, no solamente en una glándula, y que son liberadas para que su acción se produzca en el mismo lugar o en otro —así, nuevamente, no sea una glándula— se consideran hoy en día hormonas.

En este capítulo se muestran los diferentes tipos de receptores hormonales que se encuentran en un órgano blanco y que, a través de la acción conjunta cuando la hormona específica se liga, desencadenan una acción directa o indirecta en la glándula mamaria.

2. Endocrinología de la glándula mamaria

La homeostasis o tendencia al equilibrio sucede en todas las fases de la lactancia y se debe a que existe una coordinación entre el hipotálamo, el cerebro y la hipófisis, las cuales a su vez ejercen una acción coordinada entre el sistema nervioso y el sistema endocrino. Algunas hormonas que se producen en la hipófisis anterior, como la prolactina, tienen efectos directos en la glándula mamaria, mientras que otras, como la FSH, tienen efectos indirectos a través de la inducción de producción de estrógenos que actúan directamente en la CEM. En el hipotálamo, las hormonas secretadas por las neuronas entran directamente al sistema porta-hipofisario que drena en la hipófisis anterior, con lo que logran que mínimas cantidades de sustrato puedan regular la actividad del órgano blanco.



Las hormonas reguladoras de la glándula mamaria se clasifican en mamogénicas, lactogénicas y galactopoyéticas. Las hormonas mamogénicas y algunos factores de crecimiento tienen un efecto en el desarrollo y crecimiento de la glándula; las moléculas lactogénicas actúan promoviendo la diferenciación estructural o la diferenciación bioquímica del epitelio alveolar que sintetiza y secreta leche y las hormonas galactopoyéticas, una vez establecida la lactancia, mantienen o promueven la producción de leche.

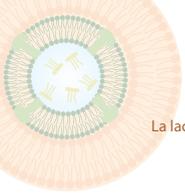
3. Clasificación de los receptores de las secreciones endocrinas que regulan la glándula mamaria

La prolactina, la hormona de crecimiento (GH), la oxitocina y el lactógeno placentario son hormonas lactogénicas que se ligan a su receptor específico localizado en la membrana de la CEM, lo que desencadena cambios bioquímicos intracelulares. Otras hormonas y factores de crecimiento que también inducen funciones específicas en la glándula mamaria, como la insulina, el factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGFI) y el factor de crecimiento epidermal (EGF), también tienen sus receptores en la membrana citoplasmática de la CEM. Las hormonas que actúan ligándose sobre la superficie celular se consideran las primeras mensajeras. Las moléculas críticas, que son influenciadas por la unión de la hormona y su receptor, se consideran segundas mensajeras. Se han definido dos clases de receptores involucrados en estas vías de transducción: los receptores de membrana y los receptores nucleares.

3.1 Receptores de membrana

Los receptores de membrana son diferentes en cuanto a su forma física y química y se unen específicamente a un ligando, en este caso una hor-





mona. Una vez activados los receptores por su unión al ligando (primer mensajero) inducen la acción de un segundo mensajero. Este proceso se llama señalización. A continuación, se explican los diferentes tipos de receptores de membrana y la vía que activan para señalar.

a) Receptores que son canales iónicos

La neurona presináptica secreta un neurotransmisor que induce en la neurona postsináptica la apertura de canales iónicos de Na, despolarizando la membrana de la neurona postsináptica.

Las neuronas presinápticas de la GnRH usan esta vía (Figura 1) (Kadokawa, Pandey, Nahar, Nakamura, & Rudolf, 2014; Roch, Busby, & Sherwood, 2014). El potencial de acción al llegar al botón presináptico genera exocitosis de GnRH al sistema portahipofisario.

b) Receptor transmembranal unido a la proteína G.

La proteína G es una proteína ubicua hetero-trimérica, es decir, compuesta por tres partes, las subunidades α , β y δ , ancladas al receptor transmembrana citoplasmático. Una vez la hormona se une a su receptor, la subunidad α se modifica y activa otra proteína que también está ligada a la membrana. La función se puede ejercer a través de dos mecanismos: (i) la apertura de un canal iónico de Ca como en el caso de GnRH (Figura 2), que induce la liberación de las hormonas FSH o LH al sistema sanguíneo, o (ii) la activación de una enzima como la quinasa fosfatidilinositol 3 (PI3), como es el caso de la oxitocina (OT) que una vez unida a su receptor induce una función, en este caso en el miocito donde se produce una contracción. Estas dos hormonas son ejemplos de unión a su receptor que inducen la función a través de la activación de la proteína G (Crowley, 2011; Hervé, Lollivier, Quesnel, & Boutinaud, 2018).

c) Los receptores ligados a enzimas.

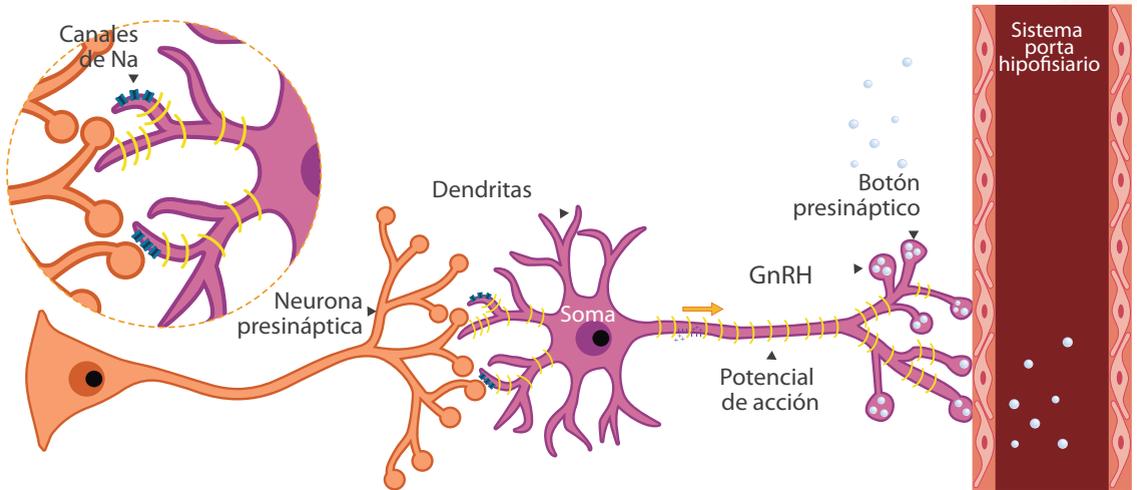


Figura 1. Receptor de membrana, acción a través de canales iónicos por las neuronas presinápticas

Fuente: C. Giraldo, M Olivera-Angel 2019

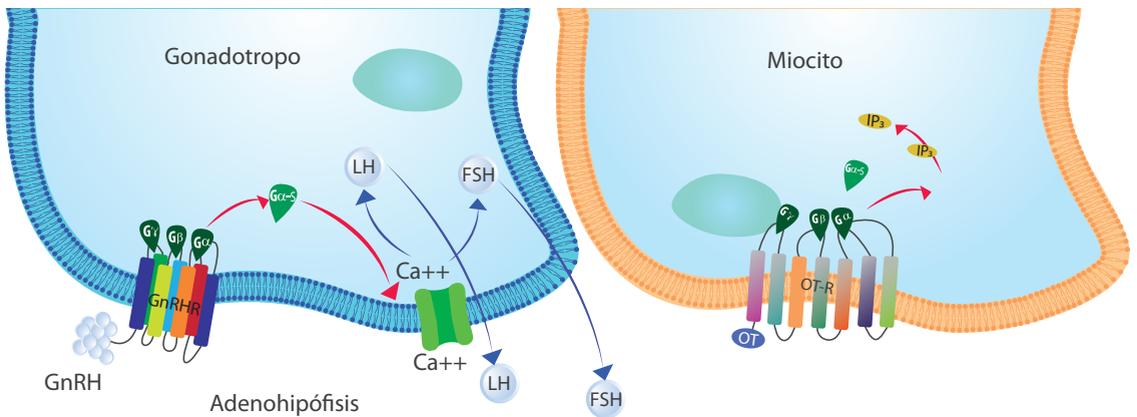


Figura 2. Receptor de membrana, acción a través de la unión a la proteína G

Fuente: M Olivera-Angel 2019



Muchos de estos receptores hormonales son de la familia de las tirosinas quinasas, que incluyen las serinas-treoninas. Las más conocidas en la actividad endocrina son el grupo de enzimas relacionadas con procesos de crecimiento y sobrevivencia, como la AKT —una enzima del tipo de las proteínas kinasas serina-treonina conocida también como proteína kinasa B—, que colaboran en la transferencia de señales dentro de la célula (Figura 3).

La enzima *extracellular-signal-regulated kinase* (ERK) también cola-

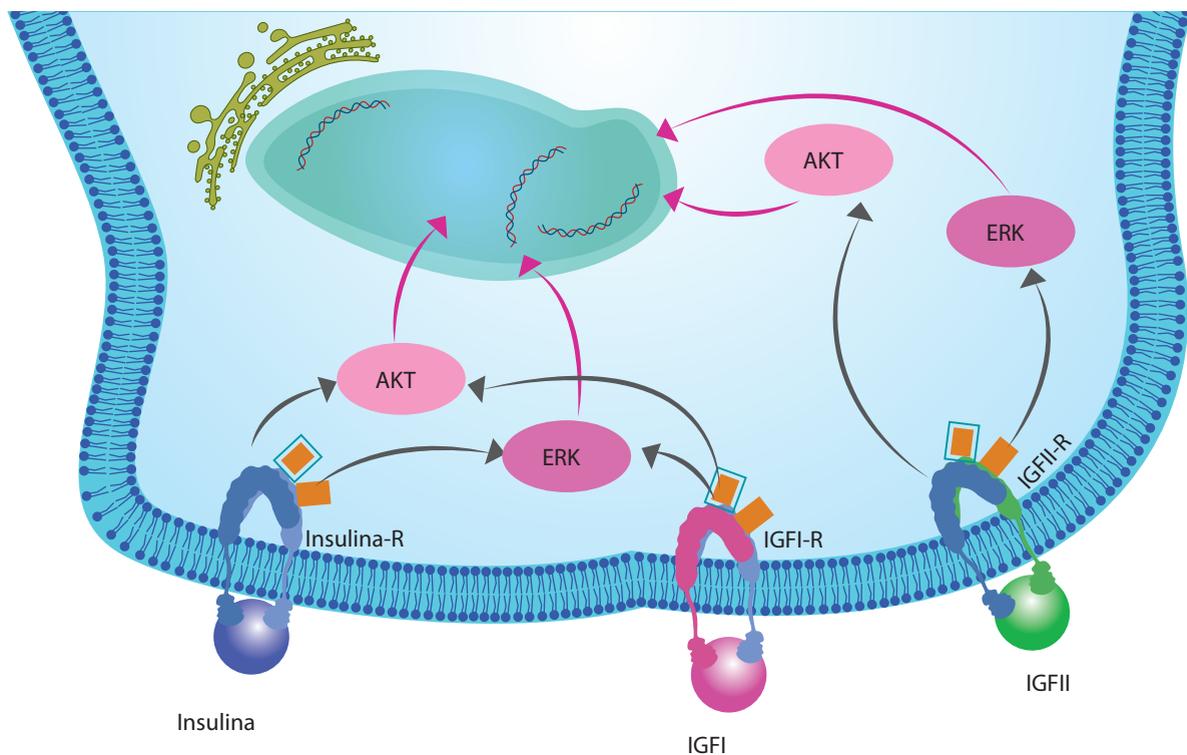
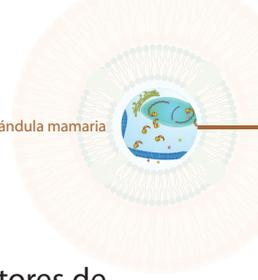


Figura 3. Receptores de insulina, IGF1, e IGFII ligados a las respectivas hormonas. Estos receptores están ligados a las enzimas ERK y AKT.

Fuente: M Olivera-Angel 2019



bora con la transferencia de señales de las hormonas o factores de crecimiento unidos a su receptor. La hormona unida a su receptor activa este tercer mensajero, el cual, a su vez, fosforila las proteínas celulares requeridas para inducir una función (Figura 3). Las hormonas más conocidas que usan este tipo de mecanismo son la IGF-I, la insulina y el EGF (Blum & Baumrucker, 2002).

d) **Receptores homodiméricos.**

Estos receptores son proteínas en forma homodimérica (Figura 4). El ligando, es decir la hormona, se une a su receptor y se crea un complejo inactivo; este último migra por la membrana y se unen a otro complejo inactivo. Esta unión o dimerización induce la activación de la Janus quinasa 2 (JAK2), que a su vez fosforila una proteína de la familia de transductores y activadores de las señales de transcripción (STAT). De esta forma se desencadena la función de la hormona (Kitayama et al., 2016). La hormona prolactina y la hormona GH son ejemplos de moléculas cuyo receptor se debe homodimerizar para inducir la acción (Dehkhoda, Lee, Medina, & Brooks, 2018).

3.2 Receptores nucleares

Los receptores nucleares son activados por hormonas que difunden a través de la membrana citoplasmática. Estas hormonas son pequeñas moléculas hidrofóbicas que atraviesan la membrana, transportadas desde el citoplasma por una proteína chaperona que las introduce al núcleo en donde se unen al complejo receptor-chaperonina. Así la hormona puede dissociarse de la chaperona y se une a su sitio específico del DNA. El producto es un RNA mensajero que va al ribosoma para su



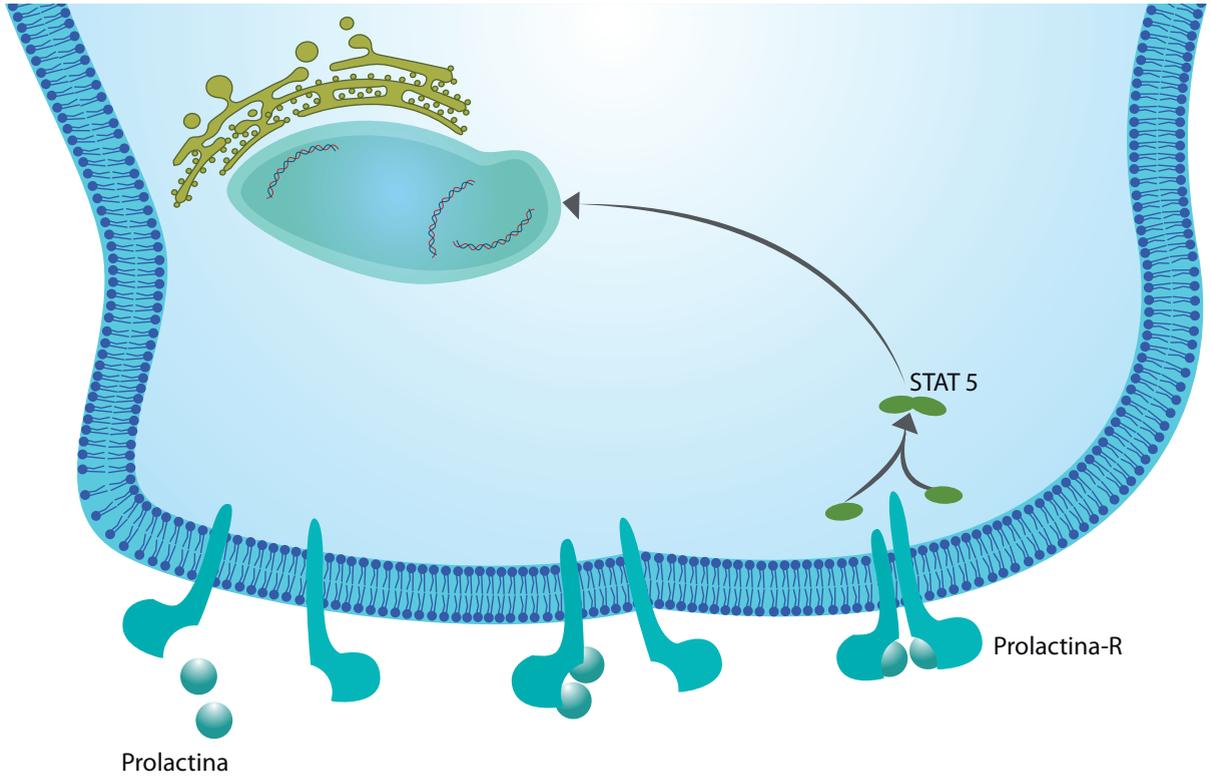


Figura 4. Dimerización de los receptores unidos a sus hormonas específicas como la GH y la prolactina

Fuente: M Olivera-Angel 2019

traducción en proteínas, las cuales ejercen la función inducida por la hormona (Arboccó, Sasso, Nasif, Hapon, & Jahn, 2015) (Figura 5).

Los estrógenos, la progesterona, el cortisol, la triyodotironina y los retinoides son las hormonas con este tipo de receptor (Cagnet et al., 2018). El tiempo de respuesta a esta acción hormonal es mayor que cuando son hormonas proteicas cuyo efecto es casi inmediato.

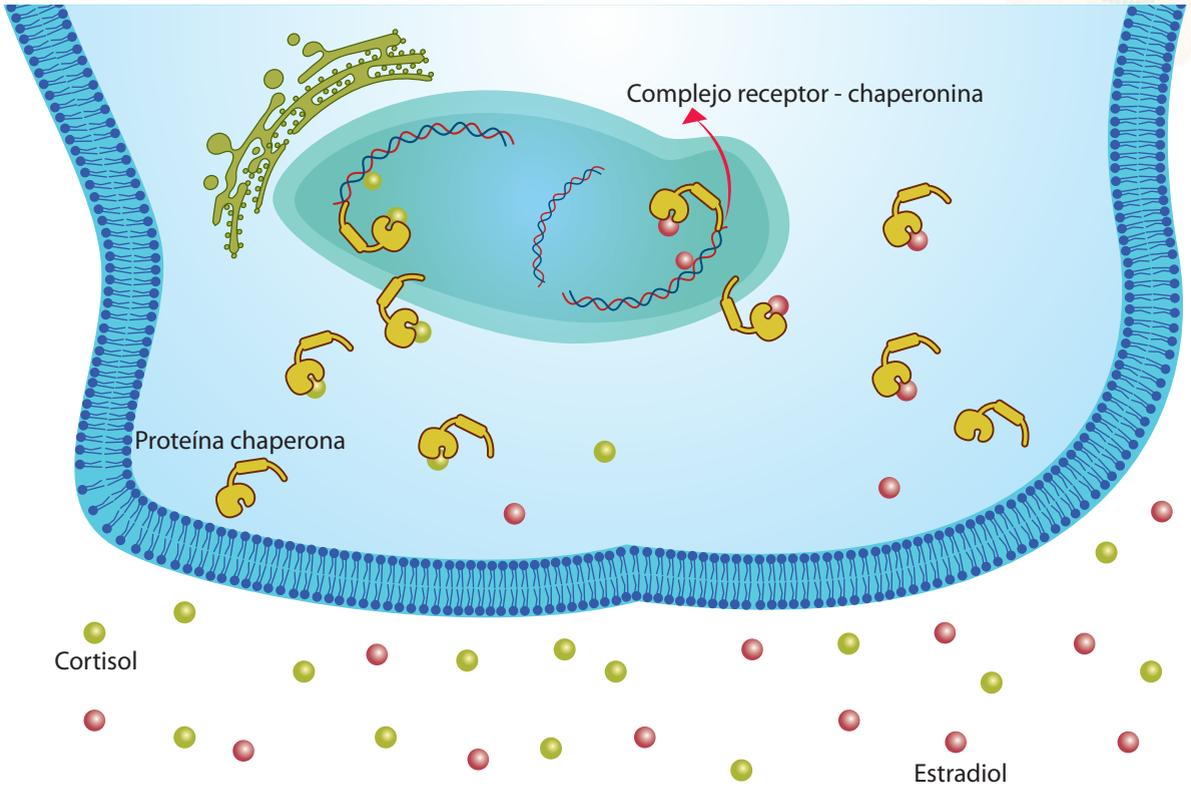


Figura 5. Receptores nucleares para las hormonas esteroidales.

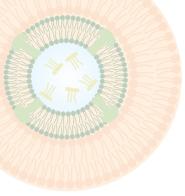
Fuente M Olivera-Angel 2019

Como conclusión se puede afirmar que las respuestas endocrinas están mediadas por la unión de estas a sus receptores y que la función que ejercen es siempre a través de segundos o terceros mensajeros.

Bibliografía

Arboccó, F. C. V., Sasso, C. V., Nasif, D. L., Hapon, M. B., & Jahn, G. A. (2015). Effect of hypothyroidism on the expression of nuclear receptors and their co-regulators in mammary gland during lactation in the rat. *Molecular and cellular endocrinology*, 412, 26-35.





- Blum, J., & Baumrucker, C. (2002). Colostral and milk insulin-like growth factors and related substances: mammary gland and neonatal (intestinal and systemic) targets. *Domestic Animal Endocrinology*, 23(1-2), 101-110.
- Cagnet, S., Ataca, D., Sflomos, G., Aouad, P., Schuepbach-Mallepell, S., Hugues, H., . . . Brisken, C. (2018). Oestrogen receptor α AF-1 and AF-2 domains have cell population-specific functions in the mammary epithelium. *Nature communications*, 9(1), 4723.
- Crowley, W. R. (2011). Neuroendocrine regulation of lactation and milk production. *Comprehensive Physiology*, 5(1), 255-291.
- Dehkhoda, F., Lee, C. M., Medina, J., & Brooks, A. J. (2018). The growth hormone receptor: mechanism of receptor activation, cell signaling, and physiological aspects. *Frontiers in endocrinology*, 9, 35.
- Hervé, L., Lollivier, V., Quesnel, H., & Boutinaud, M. (2018). Oxytocin induces mammary epithelium disruption and could stimulate epithelial cell exfoliation. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 23(3), 139-147.
- Kadokawa, H., Pandey, K., Nahar, A., Nakamura, U., & Rudolf, F. O. (2014). Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptors of cattle aggregate on the surface of gonadotrophs and are increased by elevated GnRH concentrations. *Animal reproduction science*, 150(3-4), 84-95.
- Kitayama, M., Mizutani, K., Maruoka, M., Mandai, K., Sakakibara, S., Ueda, Y., . . . Takai, Y. (2016). A novel nectin-mediated cell adhesion apparatus that is implicated in prolactin receptor signaling for mammary gland development. *Journal of Biological Chemistry*, 291(11), 5817-5831.
- Roch, G. J., Busby, E. R., & Sherwood, N. M. (2014). GnRH receptors and peptides: skating backward. *General and comparative endocrinology*, 209, 118-134.