

CONTROLE HORMONAL DA MORFOGÊNESE MAMÁRIA DE ANIMAIS LEITEIROS

Ariane Dantas¹, Michel de Campos Vettorato², Jéssica Leite Fogaça², Eunice Oba²

¹Professora da Escola Técnica Estadual (Etec) Dona Sebastiana de Barros, dantas.vet@gmail.com.

²Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Unesp/Campus de Botucatu.

1 INTRODUÇÃO

A glândula mamária é considerada como parte do sistema reprodutor, e a lactação como etapa final da função reprodutiva. É um órgão complexo, tanto na estrutura como na função e o seu desenvolvimento é regulado principalmente por hormônios e fatores de crescimento (CAPUCO; AKERS, 2009).

A ação hormonal inicia-se durante o desenvolvimento embrionário e continuam ao longo da vida pós-natal; sendo essenciais nas diferentes fases de crescimento (HOVEY et al., 2002). Vale ressaltar que em bovinos a avaliação hormonal tem sido amplamente utilizada como parâmetro para estudo da glândula mamária e produção de leite (CAPUCO et al., 2001).

Dessa forma, quanto mais detalhada e esclarecida for à biologia mamária das espécies de interesse zootécnico, melhor será a aplicação do conhecimento prático e consequentemente mais eficiente e economicamente viável será a atividade, pois a execução de um bom manejo resultará em maiores índices produtivos dos rebanhos (AKERS, 2000).

Assim, essa revisão tem por objetivo apresentar os principais hormônios envolvidos no desenvolvimento da glândula mamária de animais de produção, descrever os aspectos fisiológicos, além de apresentar relatos atuais sobre o tema proposto.

2 DESENVOLVIMENTO DO ASSUNTO

O desenvolvimento da glândula mamária é um processo complexo modulado por controle sistêmico e local (KLEINBERG; BARCELLOS-HOFF, 2011). A interação de hormônios e fatores de crescimento é importante para o crescimento normal e desenvolvimento funcional da glândula mamária. Trata-se de um processo cíclico regulamentado pelo equilíbrio de etapas de crescimento isométrico e alométrico (LEW, 2006).

O sistema endócrino desempenha papel importante no desenvolvimento mamário, sendo este processo regulado por hormônios hipofisários e ovarianos (HOVEY et al., 2002; STERNLICHT, 2005). Já os fatores de crescimento são produzidos pelo tecido adiposo e

pelo parênquima mamário (HOVEY et al., 1999) sendo o fator de crescimento semelhante a insulina tipo I (IGF-I) considerado o mais importante (IMAGAWA et al., 2002).

A ação hormonal inicia-se no período embrionário e continua ao longo da vida pós-natal (HOVEY et al., 2002). O desenvolvimento pré-natal da glândula mamária está sob controle de fatores genéticos e por ação do paratormônio (DUNBAR; WYSOLMERSKI, 1999; FOLEY et al., 2001) e também do hormônio do crescimento (GH), ambos atuam promovendo a diferenciação e crescimento celular (KNABEL et al., 1998).

Após o nascimento, durante a primeira fase de crescimento alométrico do tecido mamário, o desenvolvimento é modulado pela ação de diversos hormônios, tais como o estrogênio, progesterona, GH e IGF-I (AIRES, 2012). O estrogênio atua promovendo o crescimento do tecido adiposo e dos ductos, devido a sua ação mitogênica. Além disso, induz a formação de receptores para a progesterona (AIRES, 2012).

É sintetizado pelo o ovário e também pela própria glândula mamária (SILBERSTEIN et al., 1994). No entanto, o efeito do estrogênio no desenvolvimento da glândula mamaria depende predominantemente da presença de receptores específicos no tecido mamário (BERRY et al., 2003; CONNOR et al., 2005).

O GH é produzido pela hipófise anterior e atua no crescimento e metabolismo de diversos tecidos, inclusive na glândula mamária (WEBER et al., 2000), estimulando o desenvolvimento do sistema de ductos (AIRES, 2012) e do parênquima mamário (RADCLIFF et al., 1997). Segundo Kleinberg e Barcellos-hoff, (2011) o GH é um dos principais hormônios envolvidos no desenvolvimento mamário.

O IGF-I é produzido pelo fígado e também pelo tecido adiposo presente na glândula mamária (HOVEY et al., 1998; AIRES, 2012). Atua como mediador da ação do GH no desenvolvimento mamário (AKERS et al., 2000) coordenando, regulando e promovendo a proliferação celular (HOVEY et al., 1999; BERRY et al., 2001). Sua ação sinérgica com o estrogênio potencializa a diferenciação celular (KLEINBERG; BARCELLOS-HOFF, 2011).

Diversos trabalhos foram realizados com a finalidade de avaliar a interação do IGF-I com o GH, os resultados encontrados indicaram que a administração de GH em novilhas pré-púbere aumenta a concentração plasmática do IGF-I (COHICK et al., 1998; RADCLIFF et al., 2004). Deste modo, os níveis plasmáticos de GH e o IGF-I apresentam correlação positiva.

Após a puberdade o estrogênio promove a ramificação e o alongamento dos ductos no tecido mamário, permitindo maior infiltração dessas estruturas no interior na glândula (AIRES, 2012).

Com a instalação da gestação o desenvolvimento mamário é regido principalmente pelo estrogênio e a progesterona (NEVILLE et al., 2002; LAMOTE et al., 2004). A interação do estrogênio e com a progesterona proporciona aumento do crescimento lóbulo-alveolar, preparando a glândula mamária para lactação (AKERS et al., 2000; TUCKER, 2000; CAPUCO et al., 2002; SVENNERSTEN-SJAUNJA; OLSSON, 2005; AIRES 2012).

Outros hormônios também estão envolvidos nessa etapa, tais como prolactina, GH, IGF-I e insulina (OLLIVIER-BOUSQUET; DEVINOY, 2005). Segundo Lamote et al. (2004) e Akers et al. (2005) a prolactina e o GH são fundamentais para o desenvolvimento do tecido mamário, passando de um estado pré-secretor para um estado secretor. Assim como o estrogênio, a prolactina age estimulando o crescimento dos ductos e principalmente no desenvolvimento dos alvéolos, agindo sinergicamente com a progesterona (AIRES, 2012). O IGF-I também interage com a progesterona, ambos promovendo a formação dos alvéolos (KLEINBERG; BARCELLOS-HOFF, 2011).

Na lactação o desenvolvimento mamário é modulado principalmente pela ação do GH e da prolactina, estimulando a proliferação e diferenciação do tecido mamário (BYATT et al., 1997; RODRIGUES et al., 1998). Durante a lactação o GH atua aumentando a perfusão sanguínea na glândula mamária, o que permite maior disponibilidade de nutrientes precursores para a síntese dos constituintes do leite, principalmente através do IGF-I (NEVILLE et al., 2002; HOVEY; TROTT, 2004; CHAIYABUTR et al., 2005; AKERS, 2006).

Ao final da lactação ocorre a involução do tecido mamário através do processo de apoptose, modulado principalmente pela ação da prolactina, IGF-I e GH (LAMOTE et al., 2004; SVENNERSTEN-SJAUNJA; OLSSON, 2005; KLEINBERG; BARCELLOS-HOFF, 2011). Segundo Capuco et al. (2003) o GH interfere na velocidade da involução mamária, sendo responsável pela persistência da lactação.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão das alterações na produção ou atividade de hormônios envolvidos na modulação da glândula mamária, durante qualquer uma das fases de desenvolvimento,

podem futuramente afetar a produção de leite, sendo de fundamental importância os estudos sobre esse tema.

4 REFERÊNCIAS

- AIRES, M.M. Fisiologia, 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. 1008-1011p.
- ANDERSON, S. M. et al. Key stages in mammary gland development. Secretory activation in the mammary gland: it's not just about milk protein synthesis. **Breast Cancer Research**, London, v. 9, p. 204-218, 2007.
- ANNEN, E. L. et al. Effect of continuous milking and bovine somatotropin supplementation on mammary epithelial cell turnover. **Journal of Dairy Science**, Cambridge, v. 90, p. 165-183, 2007.
- ANNEN, E. L. et al. Effect of continuous milking and prostaglandin E2 on milk production and mammary epithelial cell turnover, ultrastructure, and gene expression. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 86, p. 1132-1144, 2008.
- AKERS, R. M. et al. Local IGF-I axis in peripubertal ruminant mammary development. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, New York, v. 5, n. 1, p. 43-51, 2000.
- AKERS, R. M.; ELLIS, S. E., BERRY, S. D. Ovarian and IGF-I axis control of mammary development in prepubertal heifers. **Domestic Animal Endocrinology**, Philadelphia n. 29, p. 259-271, 2005.
- AKERS, R. M.; CAPUCO, A.V.; KEYS, J. E. Mammary histology and alveolar cell differentiation during late gestation and early lactation in mammary tissue of beef and dairy heifers. **Livestock Science**, Amsterdam, v. 105, p. 44-49, 2006.
- BYATT, J. C. et al. The effect of recombinant bovine placental lactogen on induced lactation in dairy heifers. **Journal of Dairy Science**, Savoy, n. 80, p. 496-503, 1997.
- BERRY, S.D. et al. A local increase in the mammary IGF-I:IGFBP-3 ratio mediates the mammogenic effects of estrogen and growth hormone. **Domestic Animal Endocrinology**, Philadelphia, v. 21, p. 39-53, 2001.
- BERRY, S. D. et al. Mammary epithelial proliferation and estrogen receptor alpha expression in prepubertal heifers: effects of ovariectomy and growth hormone. **Journal of Dairy Science**, Savoy, n. 86, p. 2098-2105, 2003.
- CAPUCO, A. V. et al. Mammary cell number, proliferation, and apoptosis during a bovine lactation: Relation to milk production and effect of bst. **Journal of Dairy Science**, Savoy, n. 84, p. 2177-2187, 2001.
- CAPUCO, A. V. et al. 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**, London, v. 34, n. 3, p. 143-154, 2002.
- CAPUCO, A. V. et al. Lactation persistency: Insights from mammary cell proliferation studies. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 81, p. 18-31, 2003.
- CAPUCO, A. V.; AKERS, R. M. The origin and evolution of lactation. **Journal of Biology**, Dordrecht, v. 8, p. 1-4, 2009.
- CHAIYABUTR, N. et al. Effects of long-term administration of recombinant bovine somatotropin on milk production and plasma insulin-like growth factor and insulin in crossbred Holstein cows. **Journal of Agriculture Science**, Cambridge, v. 143, p. 311-318, 2005.



COHICK, W. S. Role of insulin like growth factors and their binding protein in lactation. **Journal of Dairy Science**, Savoy, v. 81, n. 6, p. 1769-1777, 1998.

CONNOR, E. E. et al. Chromosomal mapping and quantitative analysis of estrogen-related receptor alpha-1, estrogen receptors alpha and beta and progesterone receptor in the bovine mammary gland. **Journal of Endocrinology**, Bristol, n. 185, p. 593-603, 2005.

DUNBAR, M. E.; WYSOLMERSKI, J. J. Parathyroid hormone-related protein: A developmental regulatory molecule necessary for mammary gland development. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, New York, n. 4, p. 21-34, 1999.

FOLEY, J. et al. Parathyroid hormone-related protein maintains mammary epithelial fate and triggers nipple skin differentiation during embryonic breast development. **Development**, Glasgow, n. 128, p. 513-525, 2001.

HOVEY, R. C. et al. Ontogeny and epithelial-stromal interactions regulate local IGF expression during ovine mammary development. **Molecular and Cellular Endocrinology**, Amsterdam, n. 136, p. 139-144, 1998.

HOVEY, R. C.; MCFADDEN, T. B., AKERS, R. M. Regulation of mammary gland growth and morphogenesis by the mammary fat pad: A species comparison. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, New York, v. 4, p. 53-68, 1999.

HOVEY, R. C., TROTT, J. F., VONDERHAAR, B. K. Establishing a framework for the functional mammary gland: From endocrinology to morphology. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, New York, v. 7, n. 1, p. 17-38, 2002.

IMAGAWA, W. et al. Hormone/growth factor interactions mediating epithelial/stromal communication in mammary gland development and carcinogenesis. **Journal of Steroid Biochemistry Molecular Biology**, Kidlington, v. 80, p. 213-230, 2002.

KLEINBERG, D. L.; BARCELLOS-HOFF, M. H. The Pivotal Role of Insulin-Like Growth Factor I in Normal Mammary Development. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, Maryland Heights, n. 40, p. 461-471, 2011.

KNABEL, M.; KOLLE, S., SINOWATZ, F. Expression of growth hormone receptor in the bovine mammary gland during prenatal development. **Anatomy and Embryology**, Heidelberg, n. 198, p. 163-169, 1998.

LAMOTE, I., et al. Sex steroids and growth factors in the regulation of mammary gland proliferation, differentiation, and involution. **Steroids**, Philadelphia, v. 69, n. 3, p. 145-59, 2004.

LEW, J. B. Desenvolvimento mamário em novilhas leiteiras: aspectos fisiológicos e bioquímicos envolvidos no processo. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v. 30, n. 1-2, p. 36-41, 2006.

MAGLIARO, AL. L. et al. Induced Lactation in Non pregnant Cows: Profitability and Response to Bovine Somatotropin. **Journal of Dairy Science**, Savoy, n. 87, p.3290-3297, 2004.

NEVILLE, M. C.; MCFADDEN, T. B., FORSYTH, I. Hormonal regulation of mammary differentiation and milk secretion. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, New York, v. 7, n. 1, p. 49-66, 2002.

RADCLIFF, R. P. et al. Effect of dietary energy and somatotropin on components of the somatotropic axis in Holstein heifers. **Journal of Dairy Science**, Savoy, v. 87, p. 1229-1235, 2004.

RADCLIFF, R. P. et al. Effects of diet and bovine somatotropin on heifer growth and mammary development. **Journal of Dairy Science**, Savoy, v. 80, p. 1996-2003, 1997.



FACULDADE DE TECNOLOGIA DE BOTUCATU

6ª Jornada Científica e Tecnológica da FATEC de Botucatu
23 a 27 de Outubro de 2017, Botucatu – São Paulo, Brasil



RODRIGUES, C. V.; PINHEIRO, L. E. L.; GUIMARÃES, S. E. F. Mecanismos genéticos do crescimento e da lactação em bovinos relacionados ao hormônio de crescimento (GH) e os fatores envolvidos na sua ação. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v. 22, n. 1, p. 27-35, 1998.

SEJRSEN, K. Relationships between nutrition, puberty and mammary development in cattle. **Nutrition Society Proceedings**, Cambridge, v. 53, p. 103-111, 1994.

SEJRSEN, K.; PURUP, S. Influence of prepubertal feeding level on milk yield potential of dairy herfeirs: a review. **Journal of Animal Science**, Champaign, v.75, p. 828-835, 1997.

SEJRSEN, K. et al. High body weight gain and reduced bovine mammary growth: phsysiological basis and implications for milk yield potential. **Domestic Animal Endocrinology**, New York, v. 19, p. 93-104, 2000.

SILBERSTEIN, G. et al. Essential role of endogenous estrogen in directly stimulating mammary growth demonstrated by implants containing pure antiestrogens. **Endocrinology**, Chevy Chase, n. 34, p. 84-90, 1994.

STERNLICHT, M. D. key stages in mammary gland development: The cues that regulate ductal branching morphogenesis. **Breast Cancer Research**, London, v. 8, n. 1, p. 201, 2005.

SVENNERSTEN-SJAUNJA, K., OLSSON, K. Endocrinology of milk production. **Domestic Animal Endocrinology**, Philadelphia, v. 29, n. 2, p. 241-258, 2005.

TUCKER, H. A. Hormones, mammary growth, and lactation: A 41-year perspective. **Journal of Dairy Science**, Savoy, n. 83, p. 874-884, 2000.

WEBER, M. S. et al. Nutritional and somatotropin regulation of the mitogenic response of mammary cells to mammary tissue extracts. **Domestic Animal Endocrinology**, Philadelphia, n. 18, p. 159-164, 2000.