

El Origen y la Evolución de la Lactancia

Traducción de Nicole A. O'Dwyer y Nadine Soeder del artículo de Anthony V Capuco y R Michael Akers «*The origin of evolution of lactation*». Journal of Biology, Volumen:8, Artículo 37. 2009.

Las glándulas mamarias han sido una característica fundamental en la evolución y en la clasificación taxonómica de las especies animales, y hasta ha tenido un papel en la aceptación de la teoría de la evolución. La presencia y la capacidad de secreción de la glándula mamaria fueron la base de la agrupación taxonómica de las especies en la clase Mammalia hace más de dos siglos. La explicación de Darwin sobre cómo puede haber evolucionado la lactancia cumplió con uno de los primeros desafíos para su teoría de la evolución por selección natural. El desafío era que la evolución de la lactancia no era posible porque un neonato no se podría beneficiar para sobrevivir del consumo de una posible secreción de una glándula cutánea rudimentaria. Como respuesta, Darwin supuso que las glándulas mamarias evolucionaron de las glándulas cutáneas contenidas en las bolsas de las camadas, dentro de las cuales algunos peces y otras especies marinas guardan sus huevos, y proveían alimentación y por lo tanto una ventaja para la supervivencia a los huevos de las especies ancestrales. Doscientos años luego del nacimiento de Darwin, la teoría de la evolución por selección natural sigue siendo el fundamento de la biología, ya que resistió este desafío y otros. Sin embargo, ahora está claro que la glándula mamaria no evolucionó de las bolsas de las camadas.

La leche alimenta al neonato y ayuda a que la cría desarrolle una aptitud inmunológica y endocrina. La composición de nutrientes en la leche varía dramáticamente entre especies (Figura 1) y también puede verse muy influenciada por el estado de la lactancia. Por ejemplo, el contenido de grasa en la leche puede llegar al 60% en las focas y ser insignificante durante la lactancia temprana de los canguros. Además, la leche del canguro *Macropus eugenii* cambia de una secreción muy diluida que contiene principalmente carbohidratos durante la lactancia temprana, a una leche que contiene más energía y cuenta con grandes cantidades de proteína y grasas durante las últimas etapas de la lactancia. De esta forma, los detalles de la lactancia han evolucionado para enfrentar las exigencias reproductivas y del medio ambiente de las distintas especies. Hace aproximadamente 10.000 años, la domesticación de las especies vegetales y animales llevó a la revolución neolítica, junto a los cambios en las interacciones sociales y a la evolución de la civilización. La leche y los productos lácteos evolucionaron junto con la cultura, y la explotación del ganado lechero (antes y ahora) es una fuente importante de alimento y fibra en todo el mundo.

Especie	% Grasa	% Proteína	% Azúcares
Vaca	3,7	3,4	4,6
Perro	9,5	7,5	3,8
Humano	4	1	7
Ratón	27	12,5	2,6
Rata	8,8	8,1	3,8
Zarigüeya	7,4	10	10
Ornitorrinco	22,2	8,2	3,7

Figura 1: Composición de la leche de diferentes mamíferos.

La secuenciación y el ensamblaje del genoma bovino, el establecimiento del transcriptoma mamario y de las genotecas de proteoma, el descubrimiento de polimorfismos de nucleótido simple, y los descubrimientos y desarrollos futuros brindan herramientas importantes para que los científicos agrícolas investiguen la biología de la lactancia y para adoptar esquemas de reproducción basados en los genotipos, para así seleccionar los rasgos que se desean. Además, los estudios genómicos comparativos permiten la evaluación de la lactancia en numerosas y diversas especies mamíferas. Sin importar la especie elegida como objetivo para observar en esta investigación, tal conocimiento mejora nuestra comprensión de la biología de las glándulas mamarias y es aplicable a estados normales y patológicos. Danielle Lemay junto a colegas, en un informe reciente de *Genome Biology*, tomaron este paso importante hacia una mayor comprensión mediante la genómica comparativa.

La evolución de la lactancia

La lactancia parece ser una antigua característica reproductiva, anterior al origen de los mamíferos. Olaf Oftedal ha proporcionado una teoría convincente sobre la evolución de las glándulas mamarias y la lactancia. Las características de los mamíferos actuales se acumularon gradualmente a través de radiaciones en antepasados de synapsida, y la hipótesis estipula que la glándula mamaria evolucionó de glándulas tipo apocrinas asociadas a los folículos pilosos (Figura 2). Oftedal sugiere que estas glándulas evolucionaron de proveer principalmente humedad y antimicrobianos para los huevos a tomar el papel de suministrar los nutrientes a la cría. La evidencia obtenida de los fósiles indica que algunos terápsidos y mamaaliaformes, que estaban presentes durante el período Triásico de hace más de 200 millones de años, producían una secreción rica en nutrientes y parecida a la leche.

La capacidad para proporcionar fluido y tal vez nutrientes a los huevos se estimularía y se mejoraría por la incorporación de antimicrobianos al fluido. Podrían haber sido antimicrobianos previamente producidos en la piel, como en la piel de los anfibios, y la presión de la evolución probablemente estimuló la incorporación de moléculas como la lisozima y las proteínas de enlace del hierro a la secreción, componentes que prevalecen en la leche. Todas

las leches contienen el disacárido lactosa (galactosa beta1-4 glucosa), salvo las de algunos mamíferos marinos. La lactosa sintetasa, una enzima que es un complejo beta1-4-galactosil-transferasa y la subunidad reguladora lactalbúmina alfa, cataliza la síntesis en la glándula mamaria. La capacidad para producir lactosa era un rasgo antiguo que antecedió a la utilidad en la síntesis de leche porque la lactalbúmina alfa evolucionó de la lisozima antes de la división de las amniotas en sinápsidos y saurópsidos (figura 2). Es muy probable que las primeras leches hayan contenido principalmente oligosacáridos antimicrobianos y que la prevalencia de la lactosa como componente de la leche surgió sólo cuando se produjo suficiente cantidad de lactalbúmina alfa.

Con la síntesis de la lactosa, estas secreciones modificadas habrían proporcionado nutrientes al huevo. La evolución de la familia de la caseína dentro de las proteínas de la leche en particular brindaría calcio, fosfato y proteínas a las crías. Los registros de fósiles sugieren que las caseínas estaban presentes durante el Triásico, porque el amplio desarrollo de los huesos y de los dientes que es evidente en las especies relevantes durante las etapas anteriores a la alimentación independiente habría necesitado la entrega de abundante calcio. Con esta perspectiva de evolución, la composición de las secreciones mamarias durante la lactancia temprana en los monotremas y los marsupiales seguramente era similar a la leche primitiva de los antecesores mamíferos (figura 3). La leche luego se convierte en una fuente más rica en nutrientes durante las etapas siguientes de la lactancia. La evolución de la reproducción placentaria desplazó a la función de la leche como fuente de agua y nutrientes para el huevo, lo cual llevó a la secreción de una leche compleja en toda la lactancia de los placentarios (figura 1).

La leche también mejora la supervivencia de la cría porque satisface otras necesidades; por ejemplo, promueve la competencia inmunológica y la maduración endocrina en el neonato. En este sentido, la leche parece satisfacer las necesidades inmediatas y de largo plazo de la cría. Estas necesidades pueden ser realmente específicas según la especie. También hay aspectos del comportamiento y psicológicos que se relacionan con el amamantamiento y el cuidado entre la madre y la cría y que producen vínculos que promueven la supervivencia del neonato. Este aspecto de la lactancia es independiente de las características químicas y físicas de la leche.

Control sistémico y local de la función mamaria

El desarrollo y la función de la glándula mamaria dependen del control sistémico y local. En los mamíferos placentarios, nuestro entendimiento de la regulación ha avanzado gracias a décadas de investigación científica, con el uso de herramientas fisiológicas, moleculares y genómicas. En estos mamíferos, el desarrollo de la glándula mamaria durante la gestación genera abundantes células alveolares secretoras. La diferenciación de las células secretoras y la aparición de abundante síntesis y secreción de leche se regula para coincidir con el parto. Los efectos combinados de los estimulantes endocrinos positivos (prolactina, insulina, glucocorticoides, hormona del crecimiento y estradiol) se mantienen bajo control gracias a la influencia negativa predominante de la progesterona. La disminución de la progesterona durante el parto condiciona en gran parte la aparición de abundante secreción de leche, pero la regulación en los marsupiales difiere de la de los placentarios. El ciclo de reproducción de los marsupiales se caracteriza por una gestación corta y una lactancia larga, período en el cual la hembra amamanta crías de distintas edades. La lactancia en el canguro *Macropus eugenii* se estudió y, al igual que la estrategia reproductiva de los marsupiales, se encontró que no es inhibida por la progesterona. La cría del canguro *Macropus eugenii* nace en un estado inmaduro a las 26 semanas de gestación. Al nacer permanece unido al pezón durante un período en el cual recibe una leche diluida y rica en carbohidratos. Sin embargo, la composición de la leche cambia considerablemente durante la lactancia, para cumplir con las exigencias de la cría en desarrollo. Además, el canguro *Macropus eugenii* tiene una lactancia simultánea asincrónica a través de la cual la madre le proporciona leche con distintas composiciones provenientes de glándulas adyacentes para alimentar a dos crías de distintas edades y con distintas necesidades nutricionales. Esto brinda un ejemplo de la regulación local en la lactancia.

Otro ejemplo claro de la regulación local lo brinda la lactancia del lobo marino sudafricano (*Arctocephalus pusillus pusillus*), que se caracteriza por contar con períodos de amamantamiento cortos (2 a 3 días) en tierra y períodos largos de búsqueda (aproximadamente 20 días) en el mar, durante los cuales los almacenamientos maternos de nutrientes se reponen. En la mayoría de las especies de placentarios, la secreción de leche disminuye frente a la ausencia del amamantamiento, y eso va acompañado por un aumento de apoptosis y por la involución mamaria, al parecer estimulada por la inhibición de la retroalimentación causada por algunos componentes de la leche que no se utiliza. La lactancia en el lobo marino sudafricano ha separado la respuesta apoptótica de la reducción en la

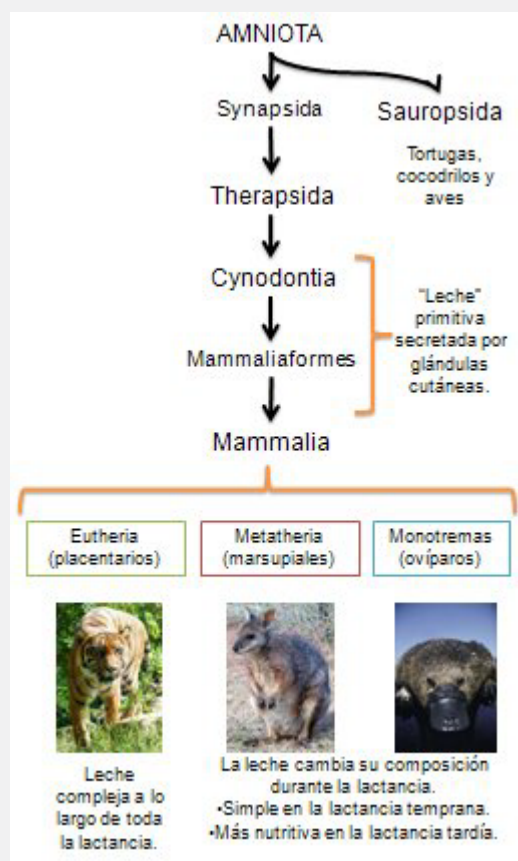
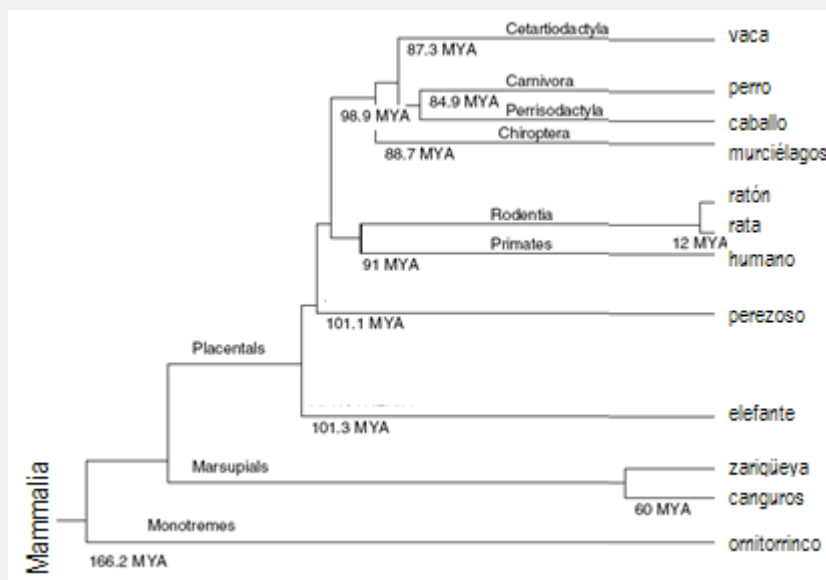


Figura 2: Evolución simplificada de los tipos de mamíferos existentes y la lactancia.

Figura 3: Arbol filogenético simplificado de especies representativas de mamíferos. Las fechas son estimadores del origen de cada rama.



síntesis de leche, para que la glándula mamaria simplemente se cierre durante los largos períodos de búsqueda y continúe con la secreción cuando el amamantamiento continúa. El factor local recientemente implicado en este proceso es la proteína de la leche lactalbúmina alfa. La lactalbúmina alfa en este grupo de lobos marinos (los pinnípedos otáridos) aparentemente no estimulan la apoptosis (o la síntesis de lactosa).

Características de los genes mamario y de la leche

Lemay y colaboradores utilizaron la secuencia del genoma del *Bos taurus* y de genotecas de expresión derivadas del tejido obtenido en varias etapas del desarrollo mamario y del estado de lactancia para identificar proteínas únicas de la leche y proteínas mamarias relacionadas. A excepción de cuatro agrupamientos de los genes de la proteína de la leche (los genes de la caseína, los genes de la inmunoglobulina, los genes fibrinógenos y los genes que codifican proteínas del glóbulo de grasa de la leche), descubrieron que los genes de las proteínas de la leche no se agrupan entre sí, sino que tienden a agruparse con otros genes de la lactancia. Tampoco se agrupan según la fase de desarrollo o la duplicación de genes, lo cual sugiere que estos genes se agrupan para facilitar una expresión genética coordinada.

El genoma bovino se comparó con otros seis genomas de mamíferos: el humano, el del perro, el de las ratas y ratones (euterios), el de la zarigüeya (marsupial) y el del ornitorrinco (monotrema). Por lo general, los genes de la leche y los genes mamarios estaban más conservados y parecían evolucionar más despacio que otros en el genoma bovino, a pesar de la reproducción selectiva que se realiza para la producción de leche. Esto apoya la hipótesis de que la lactancia ha evolucionado para minimizar el costo de energía para la madre mientras maximiza la supervivencia del neonato, para así promover la supervivencia del par madre-cría. Las proteínas más divergentes en el lactoma fueron aquellas con atributos nutricionales o inmunológicos, lo que sugiere la continua selección de estos genes para enfrentar los desafíos nutricionales y patógenos en los que se sufren a causa de los diversos ambientes y las estrategias reproductivas. Los genes más conservados fueron los de las proteínas de la membrana del glóbulo de grasa de la leche. Esto confirmó la gran importancia que tiene este mecanismo para la secreción de leche y de grasa, e indicó que la diversidad en la grasa láctea puede deberse a la alteración de la eficiencia en la secreción, no a los cambios inherentes en el proceso de secreción. La diversidad en la composición de la leche no se pudo explicar mediante la diversidad de proteínas de la leche codificadas; y, si bien la duplicación de genes puede contribuir a la variación de especies, no es un determinante fundamental. Es por eso que debe haber otros mecanismos regulatorios involucrados. Por ejemplo, en la base del análisis del genoma de la zarigüeya, Mikkelsen *et al.* concluyó que la mayoría de la diversidad genómica entre los marsupiales y los mamíferos placentarios proviene de secuencias no codificantes. Estos factores u otros que regulan la fragmentación de los nutrientes, la interacción entre la glándula mamaria y los órganos complementarios o el metabolismo de la glándula mamaria pueden ser los principales determinantes de la composición de la leche.

Es indudable que la ampliación de los estudios comparativos para incluir especies adicionales no placentarias y la inclusión de regiones no codificantes del genoma nos permitirá comprender mejor la regulación de la función de la glándula mamaria y la composición de la leche. Por ejemplo, un estudio sistemático de la función de los microARN en el desarrollo mamario y en la lactancia será probablemente un área de investigación fructífera. Como ninguna especie puede proporcionar un modelo amplio y suficiente para la fisiología de otras, y como la ganancia potencial de conocimiento de los estudios comparativos es extraordinaria, la comunidad investigadora no debería centrarse en una sola especie. La investigación continua de la biología de la glándula mamaria que incorpora estudios comparativos genómicos y fisiológicos de animales con adaptaciones variadas y extremas a la lactancia será necesaria para poder comprender mejor el desarrollo y la regulación de la función de la glándula mamaria, así como también la probable evolución de estos procesos.

VOLVER AL INDICE