



## Hiperplasia fibroepitelial mamária felina (HFMF): novas perspectivas de regulação endócrina

*Feline mammary fibroepithelial hyperplasia (FMFH): new perspectives of endocrine control*

Evelynne Hildegard Marques de Melo, Fernando Wiecheteck de Souza, Marcia Kikuyo Notomi, Diogo Ribeiro Câmara<sup>‡</sup>

Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Alagoas, Viçosa-AL, Brasil.

<sup>‡</sup>Correspondência: emmvet@gmail.com.br

### Resumo

O controle da mamogênese, que inicia na fase embrionária e continua ao longo das várias etapas reprodutivas da fêmea, ainda não foi totalmente elucidado. Pesquisas nessa área geralmente são conduzidas com espécies produtoras de leite para fins comerciais, mas podem auxiliar nas investigações sobre a patogenia da hiperplasia fibroepitelial mamária felina (HFMF). Caracterizada como um fenômeno de crescimento anabólico que ocorre somente em algumas gatas, com proliferação celular nas estruturas alveolares, tanto no epitélio luminal quanto no mioepitélio, a HFMF pode exacerbar ao ponto de romper a pele e expor o parênquima mamário. Do ponto de vista endócrino, observa-se o envolvimento da progesterona, tanto endógena quanto exógena, aliada a uma sinergia com Hormônio do Crescimento (GH) e Fator de crescimento semelhante a insulina-1 (IGF-1). Todavia, a interação com outros hormônios envolvidos na mamogênese ainda é um campo aberto à pesquisa. Objetiva-se com esta revisão discorrer sobre os hormônios e fatores de crescimento celular relacionados à mamogênese e ocorrência de HFMF.

**Palavras-chave:** estrógeno, progesterona, lactogênio placentário, Janus quinase.

### Abstract

*The control of mamogenesis, which starts on embryonic phase and continues throughout many female reproductive phases, was not fully understood. Researches on this field are commonly performed with dairy species, but support investigations focused on Feline mammary fibroepithelial hyperplasia (FMFH) pathogenesis. Characterized as a phenomenon of anabolic growth that occurs in few female cats, with alveolar proliferation in both luminal and myoepithelial cells, the FMFH can exacerbated and expose mammary parenchyma due to skin disruption. Endocrinologically it is observed participation of endogenous and exogenous progesterone, associated to synergism with Growth hormone (GH) and Insulin like growth factor-1 (IGF-1). However, interaction with other hormones enrolled on mamogenesis remains an open field to research. The goal of this review is to discuss about hormones and cellular growth factors related to mamogenesis and FMFH occurrence.*

**Keywords:** estrogen, progesterone, placental lactogen, Janus kinase.

### Introdução

A mamogênese inicia na fase embrionária e continua nas futuras etapas reprodutivas da fêmea (Lew, 2006), envolvendo hormônios, moléculas localmente produzidas, fatores de crescimento e de comunicação intercelulares, resultando na proliferação, diferenciação e morfogênese (Matitashvili et al., 1997; Hovey et al., 1999).

Um evento característico da mamogênese é a proliferação celular (Thordarson e Talamantes, 1987), que em gatas ocorre principalmente nas estruturas alveolares, tanto no epitélio luminal quanto no mioepitélio, e é este fator que se exacerba na hiperplasia mioepitelial mamária felina (HFMF; Dias, 2004), uma patologia desencadeada por progesterona em sinergia com hormônio do crescimento (GH) e o Fator de Crescimento Semelhante a Insulina (IGF-1) (Allen, 1973), presentes no epitélio e estroma mamário (Mulas et al., 2000; Dias, 2004; Ordás et al., 2004; Loretti et al., 2005). Os fatores citados e a pouca idade das gatas geralmente acometidas (Allen, 1973) sugerem que a puberdade, a gestação e a nutrição estão relacionados à severidade do quadro, pois somente algumas gatas desenvolvem um evento anabólico hiperplásico (Loretti et al., 2005).

Sabe-se que fatores de crescimento intracelular, controlados nas fases da mamogênese através da cascata induzida pela Janus quinase (JAK) e seus Transdutores de Sinal e Ativadores de Transcrição (STATs), bem como desequilíbrios nesta via induzem falhas na mamogênese (Wagner e Schmidt, 2011). Assim, objetiva-se com essa revisão discorrer sobre hormônios e fatores de crescimento celular na mamogênese e sua relação



com a ocorrência de HFMF, através de estudos com outras espécies, devido a escassa literatura utilizando a espécie felina.

### Mamogênese

O conhecimento do controle da mamogênese é antigo (Lyons, 1958) e os estudos iniciais utilizaram estratégias drásticas, como a hipofisectomia em ratas gestantes (Astwood e Greep, 1938), gonadectomia e adrenalectomia em cabras e ratas (Cowie, 1949). Sabe-se que o crescimento ductal ocorre na fase pré-púbere, que o desenvolvimento e proliferação celular do parênquima tem início na puberdade e continua nos ciclos reprodutivos subsequentes, enquanto o alongamento ductal e lóbulo-alveolar são observados durante a gestação, culminando com involução alveolar e perda de células epiteliais no fim da lactação (Thordarson e Talamantes, 1987).

Diversos fatores controlam a formação e função mamária, entre eles: GH hipofisário (Forsyth, 1994; Akers et al., 2000; Berry et al., 2001), progesterona ovariana (Cowie, 1949; Hovey et al., 1999), estrógeno (Forsyth, 1994), tecido adiposo (Hovey et al., 1999), prolactina e lactogênios placentários (Forsyth, 1986; Forsyth, 1994; Gonzalez, 2002). Além disso, o IGF-1 e sua proteína de ligação transportadora (IGFBP-3) regulam a proliferação celular (Weber et al., 1999; Berry et al., 2001). Considerando a dinâmica e complexa participação de diversos fatores na mamogênese, o papel desse elementos na formação e desenvolvimento da glândula mamária são apresentados de forma mais detalhada.

### Hormônio do crescimento e fatores relacionados

O GH é, em sua maior parte, produzido pelas células acidófilas do hipotálamo e secretado pela hipófise, quando do estímulo oriundo do Hormônio liberador do GH (GHRH), podendo ser ainda secretado por influência da Grelina produzida no estômago, da Somatostatina de origem pancreática (Martinelli et al., 2008; Boguszewski, 2001), ou mesmo ser de origem placentária, o que eleva sua concentração sérica ao longo da gestação (Forsyth, 1994).

Através do receptor de GH (GHR), um dímero de localização transmembranar e citoplasmática, o GH regula o crescimento e maturação tecidual (Gonzalez, 2002; Martinelli et al., 2008). O GH sinaliza a enzima Janus Quinase 2 (JAK2), ativando proteínas intracelulares STAT-5 (Signal Transducers and Activators of Transcription) designadas como "fator da glândula mamária" (Wagner e Schmidt, 2011) e estimula a secreção de IGF-1 e IGFBP-3 e o crescimento celular (Boguszewski, 2001; Martinelli et al., 2008).

O GH tem sido objeto de estudo em espécies para produção comercial de leite. Em novilhas, o GH, o IGF-1 e a IGFBP-3 são reguladores da mamogênese no desenvolvimento dos ductos epiteliais (Forsyth, 1994; Akers et al., 2000), sendo que o GH estimula a proliferação do estroma, mas não do epitélio, reforçando a mediação por IGF-1 (Berry et al., 2001), um fator de crescimento peptídico de elevado grau estrutural com a pró-insulina, com atividade sobre o metabolismo intermediário, proliferação, crescimento e diferenciação celular (Martinelli et al., 2008). Sua forma livre sérica possui meia vida de aproximadamente 15 horas, e 90% é encontrado como reservatório circulante no complexo ternário: (IGF-1/IGFBP-3-ALS), uma subunidade proteica ácido-lábil incapaz de ultrapassar a barreira endotelial (Jones e Clemmons, 1995) e só atuando quando ligado à IGFBP-3 (Gonzalez, 2002). Estudos na espécie humana mostram que a concentração de IGF-1 e IGFBP-3 é reduzida na infância, se eleva na puberdade e volta a diminuir na idade adulta (Martinelli et al., 2008).

O GH estimula a produção de IGF-1, mas este fator é reduzido em restrição de proteína e calorias (Martinelli et al., 2005 apud Martinelli et al 2008) e à medida que são secretados em diversos sítios celulares, exercem ação autócrina, parácrina e endócrina, como observado na glândula mamária (Hovey et al., 1999; Berry et al., 2001). O efeito parácrino do IGF-1 é responsável pela expansão clonal celular (Boguszewski, 2001). Seu efeito sobre o crescimento, função e patologia mamária *in vitro*, com vacas, ovelhas e cabras, mostrou que o desenvolvimento ocorre com comunicação intercelular e elementos extracelulares (Matitashvili et al., 1997).

Adipócitos potencializaram IGF-1 no epitélio mamário de ovelhas pré-púberes, exercendo feedback sobre o estroma, com aumento de sua concentração no parênquima durante a gestação e lactação, se elevando no epitélio com suplementação de estrógeno e não sofrendo influência na ovariectomia (Hovey et al. 1999). O IGF-1 associado à IGFBP-3 é um mitogênico celular do epitélio mamário em novilhas (Weber et al. 1999). Nesta espécie, a injeção de GH dobrou os níveis de IGF-1 em 24h e sua concentração plasmática ficou menor do que no parênquima, indicando produção local de IGF-1 (Berry et al., 2001).

As IGFBPs produzidas no fígado (Boguszewski, 2001) agem na forma glicosilada e possuem regulação independente (Rosenfeld e Cohen, 2002). Há seis tipos de IGFBPs, sendo a IGFBP-3 específica do IGF-1 (Martinelli et al., 2008). Por modular a atividade do IGF-1 (Akers et al., 2000), têm alta importância na fisiologia mamária e em novilhas corresponde a 75% do total de IGFBPs (Weber et al 1999).



### **Lactogênio placentário e prolactina**

A placenta tem papel endócrino e foi capaz de manter a gestação em ratas na ausência da hipófise (Astwood e Greep, 1938). O Lactogênio Placentário (PL) tem atuação similar à prolactina e ao GH na diferenciação celular e formação do lóbulo alveolar mamário em primatas, roedores e ruminantes, mantendo o desenvolvimento mamário na retirada da progesterona (Forsyth, 1986; Forsyth, 1994; Gonzalez, 2002).

A prolactina (PRL), sintetizada nas células mamotrópicas da adenohipófise, é estimulada por endorfina, fator liberador de prolactina (PRF), hormônio liberador de tireotrofina (TRH), estrógeno, progesterona, pela sucção e ordenha, calor, dor, estresse e inibido por dopamina (Gonzales, 2002).

PRL e GH são hormônios somato-lactotrópicos, atuando no complexo mamotrófico: a PRL aumenta na lactação, parto, anestro, durante a ovulação e fase luteal (Tucker, 2000). Na gata, não ocorre elevação nestas duas últimas fases, mas ao longo da gestação a concentração de PRL se eleva de 7,0 ng/ml para 43,5 ng/ml (Gonzales, 2002). Em ratas, a PRL induz a mesma cascata bioquímica do GH, estimulando proliferação celular epitelial e do compartimento ductal (Wagner e Schmidt, 2011).

### **Leptina, progesterona e estrógenos**

A leptina, produzida por adipócitos (Chilliard et al., 2001; Silva et al. 2002), apresenta elevadas concentrações nas glândulas mamárias de vacas, ovelhas, cabras e ratas, mediante dietas supercalóricas, também se eleva na gestação e reduz no pós-parto e lactação (Chilliard et al., 2001). É capaz de atuar de modo autócrino e parácrino em toda a mamogênese, desde a proliferação (gravidez e lactação) até apoptose (involução mamária) (Lyn e Li, 2007).

Células mamárias de novilhas pré-púberes e obesas demonstraram reduzida síntese celular epitelial de leptina (Silva et al., 2002). Felinos são pouco sensíveis à leptina (Appleton et al., 2000), sendo que sua concentração se eleva junto a gordura corporal, como nas outras espécies (Appleton et al., 2000; Martin, 2001; Coradini et al., 2013) e oscila em disfunção tireoidiana (Marsilio et al., 2017). Recentemente a via JAK/STAT-leptina foi descrita como desencadeadora de hiperplasia mamária em ratas obesas (Park et al. 2017).

Estrógenos participam do crescimento dos ductos mamários (Lyons, 1958; Forsyth, 1994), enquanto a progesterona (P4) estimula o crescimento lóbulo-alveolar (Gonzalez, 2002), sendo reguladores da mamogênese e da função mamária (Thordarson e Talamantes, 1987) e formando um ciclo bioquímico e fisiológico ainda não elucidado (Lew, 2006).

Apesar da principal fonte de estrógenos ser ovariana (Gonzalez, 2002), pode-se observar a expressão de estrógeno de forma isolada ou associada ao GH durante a proliferação celular do epitélio mamário, bem como tendência maior expressão de IGF-1 no tecido adiposo mamário em novilhas pré-púberes (Hovey et al., 1999; Berry et al., 2001). Também nesta espécie, a ovariectomia (OVH) reduziu a concentração de estradiol circulante e no parênquima mamário em cerca de 90% (Akers et al., 2000).

### **Hiperplasia Fibroepitelial Mamária Felina (HFMF) – aspectos endócrinos**

Na gata uma proliferação celular mamária epitelial e mioepitelial é fisiológica no ciclo estral, aumentada no metaestro e reduzida no anestro, quando há involução das estruturas alveolares e ductais (Dias, 2004). Todavia, essa proliferação celular exacerbada é a principal característica da HFMF, tanto no estroma quanto no epitélio nas estruturas alveolares e ductais, responsivas à hormônios esteroidais (Dias, 2004) e com potencial de expandir o parênquima e romper a pele (Loretti et al. 2005). A prevalência de HFMF juvenil, enfatizada por Allen (1973), está relacionada à puberdade, fase de maior concentração de hormônios sexuais (Martinelli et al., 2008; Gonzalez, 2002), na qual o GH está aumentado quando comparado a fase adulta (Martinelli et al., 2008).

A P4 exógena é apontada como desencadeadora das HFMF tanto não-experimental (Mulas et al., 2000) quanto experimental (Loretti et al., 2005), sendo que o potencial problema da P4 exógena está relacionado ao uso indiscriminado (Loretti et al., 2005), capaz de gerar concentração circulante 25 vezes maior que P4 endógena (Hayden, 1989). Apesar disso, a mensuração de P4 sérica nos casos de HFMF não é diagnóstica, impossibilitando diferenciar as fontes: ovário, adrenal ou exógena (Loretti et al., 2005).

Nas gatas, receptores de P4 foram identificados em glândulas mamárias normais, displásicas, hiperplásicas e tumorais (Ordás et al., 2004). Nas HFMF, esses receptores foram identificados nas células basais, suprabasais e luminais epiteliais (Mulas et al., 2000), nas células ductais (Ordás et al., 2004; Loretti et al., 2005) e do estroma mamário (Mulas et al., 2000). Observa-se ainda co-localização com o GH nas células epiteliais mamárias das gatas, sugerindo-se que a P4 estimule a expressão local do receptor de GH (Mulas et al., 2000; Ordás et al., 2004).

Outros fatores podem influenciar a ação do GH sobre a HFMF, uma vez que nem toda célula positiva para GH expressa P4, todavia receptores de IGF-I estão presentes em 70% das células epiteliais mamárias destas gatas. (Ordás et al., 2004; Loretti et al, 2005) e este tem atividade mitogênica (Weber et al., 1999). O epitélio

mamário possui receptores estrogênicos (Tucker, 2000) e a não detecção em gatas (Loretti et al. 2005) pode ser consequência de falhas nos procedimentos de imunohistoquímica, uma vez que em apenas 55% dos casos de HFMF observou-se a expressão desses receptores (Mulas et al., 2000).

As diferenças histológicas de hiperplasia mamária: hiperplasia fibroepitelial (a mais frequente na gata púbere), displasia cística, hiperplasia ductal e ectasia ductal, comuns em gatas adultas, geralmente demandam terapêutica semelhante (Filgueira et al., 2015), que inclui suporte com analgésicos, antiinflamatório, compressas mornas e diuréticos (Cassali et al., 2018).

Corticoides são desaconselhados, pois estimulam a secreção de GH e IGF-1 (Martinelli et al., 2008). O fármaco aglepristone é um bom adjuvante, por ligar-se competitivamente aos receptores de P4 localmente, bloqueando a ação desse hormônio (Gogny et al., 2016). Porém, a presença dos ovários aparentemente favorece a recidiva, sendo a OVH recomendada e geralmente eficaz (Cassali et al., 2018).

O aspecto aberrante expansivo, ulcerado e com necrose, observado em alguns casos de HFMF (Figura 1) muitas vezes é adotado como justificativa para mastectomia (Medeiros et al., 2016), devido a suspeita de neoplasia (Cassali et al., 2018). Todavia, deve ser evitada pelos riscos de trombose arterial e venosa decorrente da manipulação (Loretti et al. 2005).



Fonte: Arquivo pessoal

Figura 1. Demonstração da involução mamária em gata, sem raça definida, 6 meses de idade, com hiperplasia fibroepitelial mamária. a) Aspecto inicial das glândulas mamárias, no dia da ovariectomia (OVH); b) Aspecto aos 90 dias após realização de OVH; c) Aspecto aos 120 dias após a OVH.

### Considerações finais

Na HFMF observa-se uma potencialização da proliferação celular mamária fisiológica da puberdade, tendo em vista os hormônios e fatores envolvidos neste evento característicos desta fase, como GH, IGF-1, IGFBP-3 e estrógenos; bem como na gestação (Progesterona, Prolactina, Lactogênio placentário).

Com mecanismo patogênico pouco esclarecido, influenciando na severidade da doença, pode estar o sinergismo dos estrógenos e progesterona com hormônios da fase gestacional; bem como hipoproteinemia, suprimindo o GH.

### Referências

- Allen HL. Feline Mammary Hypertrophy. *Vet Pathol*, v.10, p.501-508, 1973.
- Appleton DJ, Rand JS, Sunvold GD. Plasma leptin concentrations in cats: reference range, effect of weight gain and relationship with adiposity as measured by dual energy X-ray absorptiometry. *J Feline Med Surg*, v.2, n.4, p.191-199, 2000.
- Akers RM, Mcfadden TB, Purup S. Local IGF-1 axis in peripubertal ruminant mammary development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, v.5, n.1, p.43-51, 2000.
- Astwood EB, Greep RO. A corpus luteum-stimulating substance in the rat placenta. *Exp Biol Med*, v.38, n.1, p.713-716, 1938.
- Berry SD, Mcfadden TB, Pearson RE. A local increase in the mammary IGF-1:IGFBP-3 ratio mediates the mammogenic effects of estrogen and growth hormone. *Domest. Anim Endocrinol*, v.21, n.1, p.39-53, 2001.
- Boguszewski CL. Genética Molecular do Eixo GH-IGF1. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v.45, n.1, p.5-14, 2001.
- Cassali GD, Campos CB, Bertagnolli AC, Estrela-Lima A, Lavallo GE, Damasceno KA, Nardi AB, Cogliati B, Costa FVA, Sobral R, Di Santis GW, Fernandes CG, Ferreira E, Salgado BS, Vieira-Filho CHC, Silva DN, Martins-Filho EF, Teixeira SV, Nunes FC, Nakagaki KYR. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of feline mammary tumors. *Braz J Vet Res Anim Sci*, v.55, n.2, p.1-17, 2018.
- Chilliard Y, Bonnet M, Delavaud C. Leptin in ruminants gene expression in adipose tissue and mammary gland, and regulation of plasma concentration. *Domestic Anim Endocrinol*, v.21, n.4, p.271-295, 2001.
- Cowie AT. The relative growth of the mammary gland in normal, gonadectomized, and adrenalectomized rats. *J Endocrinol*, v.6, n.2, p.145-157, 1949.



- Coradini M, Rand JS, Morton JM.** Fat mass, and not diet, has a large effect on postprandial leptin but not on adiponectin concentrations in cats. *Domestic Anim Endocrinol*, v.45, n.2, p.79-88, 2013.
- Dias PP.** Cell proliferation in feline normal, hyperplastic and neoplastic mammary tissue-an immunohistochemical study. *Vet J*, v.168, n.2, p.180-185, 2004.
- Filgueira KD, Reis PFCC, Macêdo LB, Oliveira IVPM, Pimentel MML, Júnior Reche A.** Caracterização clínica e terapêutica de lesões mamárias não neoplásicas em fêmeas da espécie felina. *Acta Vet Bras*, v.9, n.1, p.98-107, 2015.
- Forsyth IA.** Variation among species in the endocrine control of mammary growth and function: the roles of prolactin, growth hormone, and placental lactogen. *J Dairy Sci*, v.69, n.3, p. 886-903, 1986.
- Forsyth IA.** Comparative aspects of placental lactogens: Structure and function. *Exp Clin Endocrinol*, v.102, n.3, p.244-251, 1994.
- Gogny A, Fiéni F.** Aglepristone: A review on its clinical use in animals. *Theriogenology*, v.85, n.4, p.555-566, 2016.
- Gonzalez FHD.** Introdução a endocrinologia reprodutiva veterinária: Características dos hormônios. 1.ed. Rio Grande do Sul: UFRGS, p.I-3-VIII-5, 2002.
- Hayden DW.** Morphologic Changes in the Mammary Gland of Megestrol Acetate-treated and Untreated Cats: A Retrospective Study. *Vet Pathol*, v.26, n.2, p.104-113, 1989.
- Hovey RC, Mcfadden TB, Akers RM.** Regulation of mammary gland growth and morphogenesis by the mammary fat pad: a species comparison. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, v.4, n.1, p.53-68, 1999.
- Jones JI, Clemmons DR.** Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *End Review*, v.16, n.1, p.3-34, 1995.
- Lew BJ.** Desenvolvimento mamário em novilhas leiteiras: aspectos fisiológicos e bioquímicos envolvidos no processo. *Rev Bras Reprod Anim*, v.30, n.1/2, p.36-41, 2006.
- Lin Y, Li Q.** Expression and function of leptin and its receptor in mouse mammary gland. *Sci China C Life Sci*, v. 50, n. 5, p. 669-675, 2007.
- Lyons WR.** 1958. Hormonal synergism in mammary growth. *The Royal Society*, v.149, n.936, p.303-325, 1958.
- Loretti AP, Ilhas MRS, Ordás J, Mulas JMJ.** Clinical pathological and immunohistochemical study of feline mammary fibroepithelial hyperplasia following a single injection of depot medroxyprogesterone acetate. *J Feline Med Surg*, v.7, n.1, p.43-52, 2005.
- Matitashvili E, Bramley AJ, Zavizion B.** An *in vitro* approach to ruminant mammary gland biology. *Biotechnol adv*, v. 15, n. 1, p. 17-41, 1997.
- Martin L, Siliart B, Dumon H, Backus R, Biourge V, Nguyen P.** Leptin, body fat content and energy expenditure in intact and gonadectomized adult cats: a preliminary study. *J Anim Physiol Anim Nutr*, v.85, n.7-8, p.195-199, 2001.
- Marsilio S, Glanemann B, Martin L.** Leptin and ghrelin concentration in hyperthyroid cats before and after radioactive iodine therapy compared to euthyroid control cats. *Vet Med J*, v.45, n.2, p.95-101, 2017.
- Martinelli CE, Aguiar-Oliveira MH.** Fisiologia do Eixo GH-Sistema IGF. Crescimento normal: avaliação e regulação endócrina. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v.52, n.5, p.717-725, 2008.
- Medeiros LKG, Carneiro RS, Henrique FV, Borges OMM, Nóbrega Neto PI.** Hiperplasia mamária em felinos - Estudo retrospectivo. In: 37º Congresso Brasileiro da Anclivepa, 2016, Goiânia-GO. *Anais do 37º Congresso Brasileiro da Anclivepa*, 1010-1016, 2016.
- Mulas JM, Millán Y, Bautista MJ.** Oestrogen and progesterone receptors in feline fibroadenomatous change: an immunohistochemical study. *Res Vet Sci*, v.68, n.1, 15-21, 2000.
- Ordás J, Millán Y, Monteros AE.** Immunohistochemical expression of progesterone receptors, growth hormone and insulin growth factor-I in feline fibroadenomatous change. *Res Vet Sci*, v.76, n.3, 227-233, 2004.
- Park JW, Zhao L, Willingham MC.** Inhibition of STAT3 signaling blocks obesity-induced mammary hyperplasia in a mouse model. *Am J Cancer Res*, v.7, n.3, p.727-739, 2017.
- Rosenfeld RG, Cohen P.** *Pediatric endocrinology: Disorders of growth hormone/insulinlike growth factor secretion and action.* 2. ed. Philadelphia: Saunders; p.211-88, 2002.
- Silva LFP, Vandehaar MJ, Weber NMS.** Evidence for a local effect of leptin in bovine mammary gland. *J Dairy Sci*, v.85, n.12, p.3277-3286, 2002.
- Thordarson G, Talamantes F.** *The Mammary gland: Role of the placenta in mammary gland development and function.* 1.ed. New York: Plenum Press, p.459-498, 1987.
- Tucker HA.** Hormones, Mammary Growth, and Lactation: a 41-Year Perspective. *J Dairy Sci*, v.83, n.4, p.874-884, 2000.
- Wagner KU, Schmidt JW.** The two faces of Janus kinases and their respective STATs in mammary gland development and cancer. *J Carcinog*, v.10, n.32, 2011.
- Weber MS, Purup M, Vestergaard M. et al.** Contribution of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3 to mitogenic activity in bovine mammary extracts and serum. *J. Endocrinol.*, v.161, n.3, p.365-373, 1999.
-