

el nidoito



■ **Oligosacáridos de la leche humana – el arma secreta de la naturaleza**

Oligosacáridos de la leche humana – antecedentes y metabolismo

Clemens Kunz, Giessen (Alemania)

Oligosacáridos de la leche humana y el sistema inmune de las mucosas

Norbert Sprenger, Lausanne (Suiza)

Oligosacáridos de la leche humana y el microbioma intestinal del lactante

Sharon M. Donovan, Urbana, IL (EU)

Oligosacáridos antecedentes y

Clemens Kunz

Justus-Liebig-Universität Giessen
Institut für Ernährungswissenschaft

Giessen, Alemania
Clemens.Kunz@ernaehrung.uni-giessen.de

Mensajes clave

Los lactantes reciben grandes cantidades de oligosacáridos de la leche humana (HMO) con gran potencial de efectos locales en el tracto gastrointestinal para funciones sistémicas. Los HMO nativos y productos de degradación se encuentran en las heces y la orina, lo cual refleja en parte el patrón oligosacárido lácteo específico de la madre.

Introducción

En años recientes, se ha presentado un impresionante aumento del conocimiento respecto a los efectos específicos de los oligosacáridos de la leche humana (HMO), los cuales se encuentran en cantidades traza o nulas en la leche bovina (Cuadro 1). De manera concomitante a estos estudios, el progreso en la biotecnología hoy en día ha permitido producir, por lo menos, algunos HMO con potencial para ser añadidos a las fórmulas infantiles. Para decidir cuáles componentes serían los más adecuados para la suplementación, en qué concentraciones o combinaciones y cuánto tiempo deben administrarse, se requieren estudios respecto a su destino metabólico, así como sobre sus efectos locales y sistémicos.

Cuadro 1. Principales componentes de la leche humana y bovina (en g/L)

	Leche humana	Leche bovina
Proteínas	10	33
Lípidos	40	40
Lactosa	65	47
Oligosacáridos	5–15	Ausentes o sólo trazas

Antecedentes

Desde el año de 1900 se han llevado a cabo importantes observaciones en consideración a la salud infantil. El descubrimiento de los lactobacilos y bifidobacterias y su relevancia para la salud y la enfermedad fue un hito primordial. Al mismo tiempo, los pediatras notaron que la composición fecal de los lactantes alimentados con leche materna era diferente de la de aquellos alimentados con fórmula. Las observaciones indicaron que esta diferencia tiene un vínculo particular con la fracción de los carbohidratos en la leche. Este fue el punto inicial de la investigación sobre los carbohidratos de la leche humana. En los años siguientes se identificaron los primeros HMO [1]. Los estudios realizados después de 1950 se enfocaron en la identificación de varios HMO como el "factor bifidus" en la leche humana [2]. Desde entonces se han clasificado cerca de 150 HMO individuales. Es importante señalar que el grupo sanguíneo de Lewis y el estado secretor/no-secretor dieron paso a patrones muy específi-

cos de HMO en la leche, los cuales se ha discutido que presentan influencia sobre ciertas enfermedades [3].

Estructuras

Casi todos los HMO se basan en lactosa, la cual se modifica en la glándula mamaria por la unión de monosacáridos, como la fucosa, la N-acetilglucosamina y/o el ácido siálico (Fig. 1). De este modo se construyen estructuras complejas con enlaces muy específicos, lo cual es la base para la multifuncionalidad de los HMO [3, 4].

Observaciones fisiológicas como antecedentes para la investigación sobre HMO

Grandes cantidades de HMO, a saber, varios gramos por día, enjuagan el tracto gastrointestinal del lactante alimentado con leche humana, lo que podría prevenir la adhesión de patógenos a la mucosa intestinal o influir sobre los procesos de maduración intestinal [5, 6]. Se considera que los HMO no se degradan por las enzimas digestivas humanas y se transportan a las porcio-

de la leche humana – metabolismo

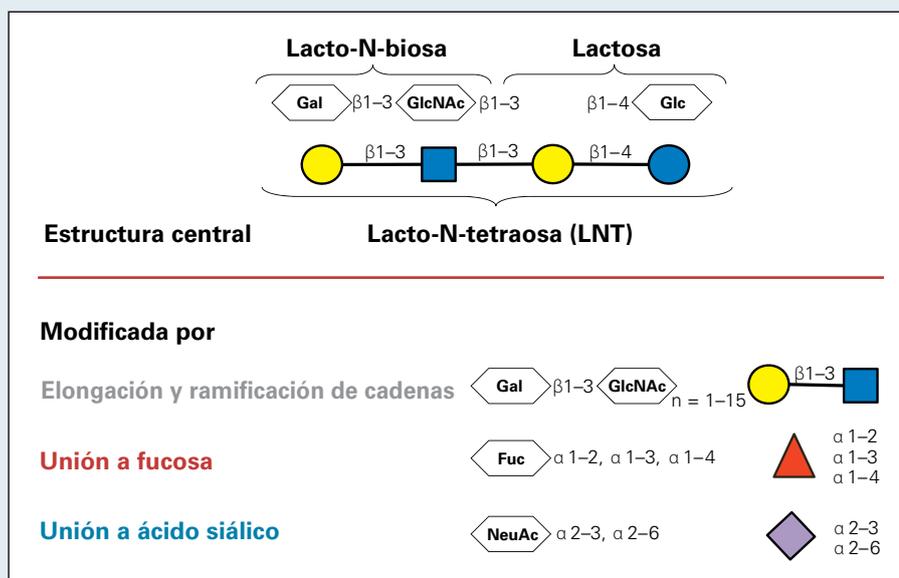


Fig. 1. Composición de los HMO y modificaciones potenciales.

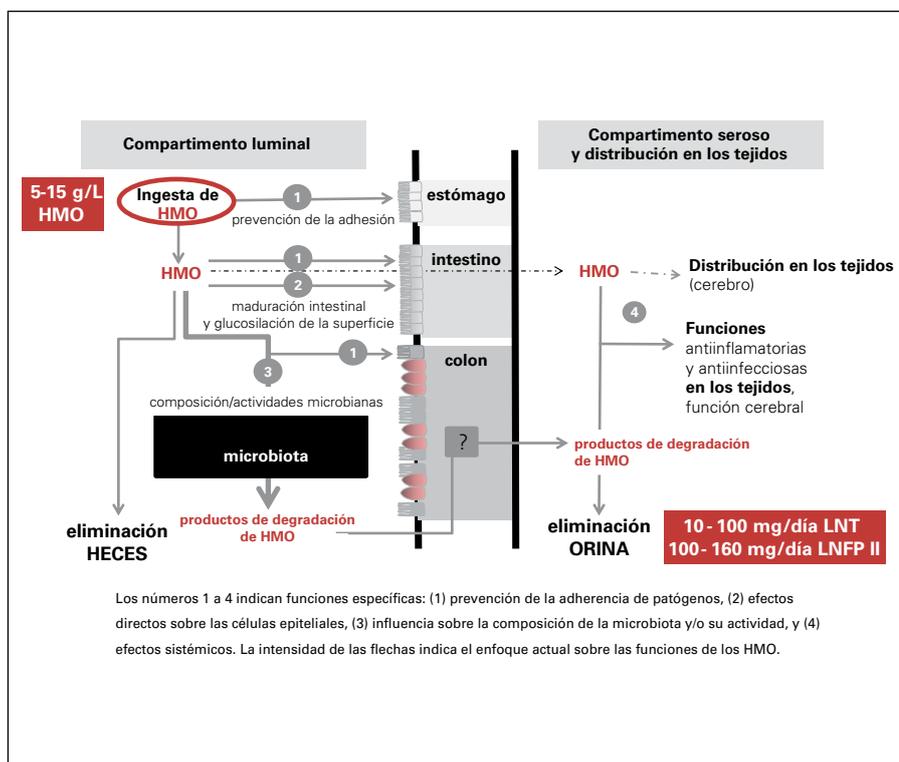


Fig. 2. Ingesta, metabolismo y funciones potenciales de los HMO.

nes inferiores del intestino, donde pueden metabolizarse por la microbiota o excretarse en las heces [7–10].

A pesar de que cerca de 1–2% de HMO se excreta a través de la orina del lactante (Fig. 2), varios cientos de miligramos por día pueden circular en la sangre del lactante, lo cual es suficiente para suponer que los HMO ejerce funciones sistémicas como efectos antiinflamatorios o antiinfecciosos.

Referencias

1. Kuhn R: Oligosaccharides of milk (in French). Bull Soc Chim Biol (Paris) 1958;40:297–314.
2. György P: A hitherto unrecognized biochemical difference between human milk and cow's milk. J Pediatr 1953;11:98–108.
3. Kunz C, Kuntz S, Rudloff S: Bioactivity of human milk oligosaccharides; in Moreno FJ, Sanz ML (eds): Food Oligosaccharides: Production, Analysis and Bioactivity. Oxford, Wiley-Blackwell, 2014, pp 5–17.
4. Bode L, Jantscher-Krenn E: Structure-function relationships of human milk oligosaccharides. Adv Nutr 2012;3:383S–391S.
5. Rudloff S, Kunz C: Milk oligosaccharides and metabolism in infants. Adv Nutr 2012;3:398S–405S.
6. Rudloff S, Pohlentz G, Borsch C, Lentze MJ, Kunz C: Urinary excretion of in vivo ¹³C-labelled milk oligosaccharides in breastfed infants. Br J Nutr 2012;107:957–963.
7. Dotz V, Rudloff S, Meyer C, Lochnit G, Kunz C: Metabolic fate of neutral human milk oligosaccharides in exclusively breast-fed infants. Mol Nutr Food Res 2015;59:355–364.
8. Asakuma S, Hatakeyama E, Urashima T, Yoshida E, Katayama T, Yamamoto K, Kumagai H, Ashida H, Hirose J, Kitaoka M: Physiology of consumption of human milk oligosaccharides by infant gut-associated bifidobacteria. J Biol Chem 2011;286:34583–34592.
9. Sela DA, Mills DA: Nursing our microbiota: molecular linkages between bifidobacteria and milk oligosaccharides. Trends Microbiol 2010;18:298–307.
10. Wang M, Li M, Wu S, Lebrilla CB, Chapkin RS, Ivanov I, Donovan SM: Fecal microbiota composition of breast-fed infants is correlated with human milk oligosaccharides consumed. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;60:825–833.

Oligosacáridos de y el sistema de las

Norbert Sprenger

Nestlé Research Center
Host-Microbe Interaction

Lausanne, Suiza
norbert.sprenger@rdls.nestle.com

Mensajes clave

Los oligosacáridos de la leche humana promueven la protección inmune de las mucosas mediante la microbiota y el sistema inmune de las mucosas.

La leche materna es la nutrición recomendada y se presume que se ha adaptado por evolución para los lactantes sanos de término. Numerosos metaanálisis han demostrado que la lactancia materna por periodos prolongados provoca una reducción del riesgo principalmente de infecciones, pero también, de diabetes y sobrepeso, mientras que su efecto sobre las alergias es menos claro [1]. Entre los componentes de la leche materna implicados en la protección inmune se encuentran los oligosacáridos de la leche humana (HMO) [2]. Los HMO son elongaciones de la lactosa del azúcar de la leche, combinada con galactosa, N-acetilglucosamina, fucosa y/o ácido siálico. Estas elongaciones tienen una estructura similar a los glucanos expuestos en las mucinas secretadas y las superficies celulares en la forma de glucolípidos y glucoproteínas. Los glucanos de la superficie celular estabilizan y modulan las funciones de receptor comúnmente mediante la interacción con proteínas de unión a glu-

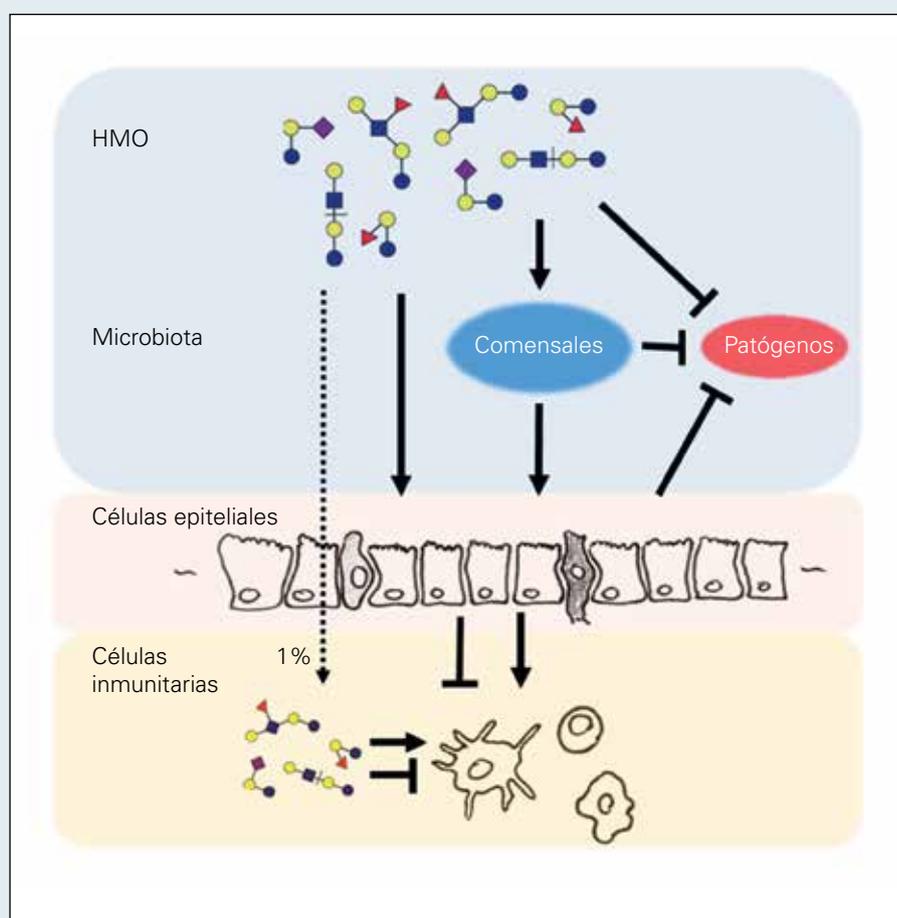


Fig 1. Ilustración sobre la manera en que los HMO dan forma al ambiente intestinal a través de su efecto sobre los comensales, patógenos y el sistema inmune de las mucosas desde el epitelio hasta las células inmunes subyacentes. Las flechas indican "activación" y las líneas trancas indican "inhibición".

la leche humana inmune mucosas

canos y, debido a su exposición luminal dominante, con frecuencia son sitios primarios de anclaje para los patógenos. La similitud de los HMO con la mucina y los glucanos de superficie celular sugiere que los HMO interfieren con los procesos mediados por glucano que afectan (i) el establecimiento de comensales, (ii) la adherencia de los patógenos, y (iii) la reactividad de las células mucosas (Fig. 1).

En el epitelio intestinal, los enterocitos, las células enteroendocrinas y las células quimiosensibles en penacho son candidatos transductores de señal para las células inmunes de las mucosas. En los sistemas modelo, los HMO estimulan la maduración del enterocito y la reactividad inmune, lo que provoca una mayor protección inmunitaria [3, 4]. De manera similar, la exposición del tejido intestinal humano inmaduro a HMO cambia los perfiles de expresión de los genes hacia la maduración inmune y una respuesta disminuida a la estimulación inflamatoria [5].

Cerca de 1% de los HMO ingeridos alcanza la circulación sistémica y es excretado en la orina, lo cual indica que los HMO también pueden afectar directamente a las células inmunes de las mucosas debajo de la capa epite-

lial. De hecho, se ha demostrado que los HMO modulan la proliferación, reactividad y migración de las células mononucleares aisladas, células T y células dendríticas [6–8].

Para dichos efectos, con frecuencia se observa una fuerte relación entre la estructura y la función de los HMO, lo que significa que no todos los HMO u otros oligosacáridos actúan del mismo modo. En conjunto, un ambiente intestinal modulado por HMO que incluye tanto al sistema inmune de las mucosas como a la microbiota intestinal podría explicar por lo menos en parte la protección inmunitaria brindada por la lactancia materna prolongada y el vínculo propuesto entre HMO y la disminución de la diarrea infecciosa [9], las infecciones de las vías respiratorias y el uso de antibióticos [10], así como un retraso del inicio del eczema alérgico en los lactantes nacidos por cesárea [11].

Referencias

1. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, et al: Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016;387:475–490.
2. Hennet T, Borsig L: Breastfed at Tiffany's. *Trends Biochem Sci* 2016;41:508–518.
3. Kuntz S, Rudloff S, Kunz C: Oligosaccharides from human milk influence growth-related characteristics of intestinally transformed

- and non-transformed intestinal cells. *Br J Nutr* 2008;99:462–471.
4. He Y, Liu S, Kling DE, et al: The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose modulates CD14 expression in human enterocytes, thereby attenuating LPS-induced inflammation. *Gut* 2016;65:33–46.
5. He Y, Liu S, Leone S, Newburg DS: Human colostrum oligosaccharides modulate major immunologic pathways of immature human intestine. *Mucosal Immunol* 2014;7:1326–1339.
6. Amin MA, Ruth JH, Haas CS et al : H-2g, a glucose analog of blood group H antigen, mediates mononuclear cell recruitment via Src and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Arthritis Rheum* 2008;58:689–695.
7. Comstock SS, Wang M, Hester SN, Li M, Donovan SM: Select human milk oligosaccharides directly modulate peripheral blood mononuclear cells isolated from 10-d-old pigs. *Br J Nutr* 2014;111:819–828.
8. Kurakevich E, Hennet T, Hausmann M, Rogler G, Borsig L: Milk oligosaccharide sialyl(alpha2,3)lactose activates intestinal CD11c+ cells through TLR4. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:17444–17449.
9. Newburg DS, Ruiz-Palacios GM, Morrow AL: Human milk glycans protect infants against enteric pathogens. *Annu Rev Nutr* 2005;25:37–58.
10. Infant formula with human milk oligosaccharides supports age-appropriate growth and reduces likelihood of morbidity: A randomized controlled trial. G. Puccio, P. Alliet, C. Cajozzo, E. Janssens, G. Corsello, S. Wernimont, D. Egli, L. Gosoni, N. Sprenger, P. Steenhout; Nutrition and Growth conference March 17–19, 2016, Vienna, Austria.
11. Sprenger N, Odenwald H, Kukkonen AK, Kuitunen M, Savilahti E, Kunz C: FUT2-dependent breast milk oligosaccharides and allergy at 2 and 5 years of age in infants with high hereditary allergy risk. *Eur J Nutr* 2016, Epub ahead of print.

Oligosacáridos y el microbioma

Sharon M. Donovan

Departamento de Ciencias en Alimentos y Nutrición Humana
University of Illinois at Urbana-Champaign
Illinois Transdisciplinary Obesity Prevention Program (I-TOPP)

Urbana, IL, EEUU
sdonovan@illinois.edu

Mensajes clave

Los oligosacáridos de la leche humana (HMO) son diversos compuestos con actividad biológica que modulan de manera benéfica la microbiota infantil, así como el desarrollo intestinal, inmune y quizás el neurológico. Ahora es posible producir grandes cantidades de HMO, lo cual permite la suplementación de la fórmula infantil, con el objeto de brindar soporte a la composición de la microbiota intestinal y un desarrollo más similar al del lactante alimentado al seno materno.

Factores que influyen sobre la colonización microbiana

La colonización del intestino infantil comienza en el periodo prenatal, continúa durante los primeros 2 a 3 años de vida y es esencial para el desarrollo gastrointestinal, metabólico, neural e inmune del lactante [1]. Los factores genéticos y ambientales, incluyendo el modo de nacimiento, el uso de antibióticos y la dieta dan forma al proceso de colonización [1, 2]. La microbiota intestinal de los lactantes alimentados al seno materno difiere de la de los lactantes alimentados con fórmula [3, 4] debido, en parte,

a las altas concentraciones de oligosacáridos de la leche humana (HMO) que están ausentes en las fórmulas infantiles [4].

Los HMO moldean la microbiota infantil

Los HMO son resistentes a la digestión e influyen sobre la composición del microbioma intestinal del lactante en varias maneras: al funcionar como prebióticos, al actuar como sustratos para la fermentación en ácidos grasos de cadena corta y al reducir los patógenos (Fig. 1) [3, 4]. La microbiota intestinal de los lactantes alimentados al seno materno típicamente está dominada por especies de bifidobacterias, con un enriquecimiento único de *Bifidobacterium longum* sp. *infantis* o *B. infantis* [2, 5]. La mayoría de las especies de bifidobacterias que crecen en HMO sólo metabolizan uno de los HMO predominantes, principalmente la lacto-N-tetraosa, mientras que *B. infantis* crece bien en varios HMO [6]. Mediante secuenciación genómica se identificó que *B. infantis* es única, ya que contiene todas las proteínas de transporte de oligosacáridos y enzimas necesarias para transportar HMO intactos hacia la

célula, donde se degradan internamente [7]. En contraste, otras especies de bifidobacterias [8] y *Bacteroides* [9] cuentan con las enzimas para degradar los HMO en su membrana celular externa y luego transportar los productos hacia la célula para su metabolización [7, 8]. Si el HMO se hidroliza fuera de la célula, entonces otras bacterias tienen acceso a estos azúcares, lo que se denomina como alimentación cruzada [8]. De hecho, diferentes HMO en la leche tienen correlación positiva y negativa con diversas bacterias en las heces de los lactantes alimentados al seno materno. De este modo, los HMO tienen efectos amplios sobre la construcción del microbioma infantil y es posible identificar qué tipos de HMO son prebióticos para bacterias específicas en las heces de los lactantes [2, 10].

de la leche humana intestinal del lactante

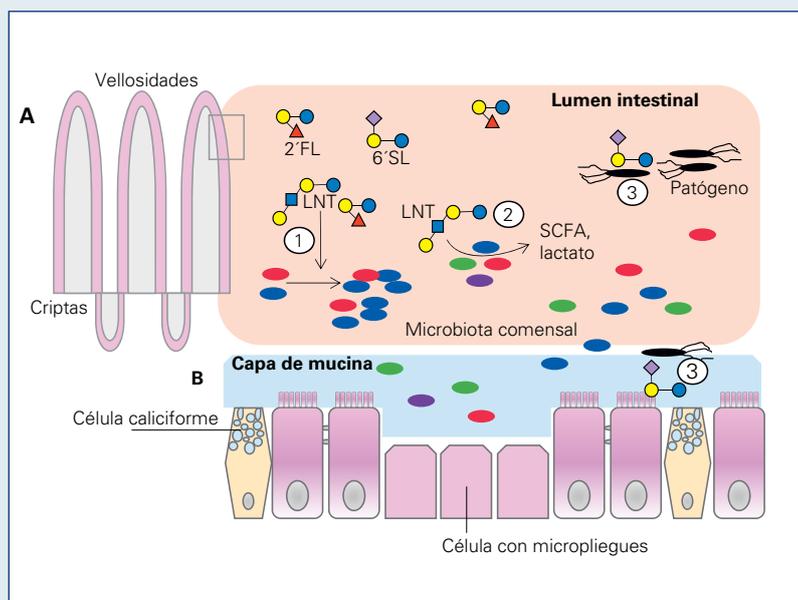


Fig. 1. Vías potenciales a través de las cuales los HMO moldean el microbioma intestinal del lactante. Se muestra la estructura general del intestino en **A** y un mayor detalle del lumen intestinal en **B**. Los HMO pueden actuar como prebióticos para aumentar el crecimiento de las especies de *Bifidobacterias* y *Bacteroides* (1). Los HMO también se fermentan para producir los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) acetato, propionato y butirato, así como ácido láctico. Los SCFA reducen el pH del lumen y pueden utilizarse por otras bacterias y el huésped (2). Los HMO sialilados y fucosilados pueden unirse a patógenos en el lumen o a receptores en las células epiteliales para inhibir la unión de los patógenos al huésped y reducir las enfermedades diarreicas (3).

Referencias

- Li M, Wang M, Donovan SM: Early development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders. *Semin Reprod Med* 2014;32:74–86.
- Wang M, Li M, Wu S, Lebrilla CB, Chapkin RS, Ivanov I, Donovan SM: Fecal microbiota composition of breast-fed infants is correlated with human milk oligosaccharides consumed. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:825–833.
- Bode L: The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev* 2015;91:619–622.
- Jost T, Lacroix C, Braegger C, Chassard C: Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health. *Nutr Rev* 2015;73:426–437.
- Matsuki T, Watanabe K, Tanaka R: Genus- and species-specific PCR primers for the detection and identification of bifidobacteria. *Curr Issues Intest Microbiol* 2003;4:61–69.
- Barboza M, Sela DA, Pirim C, Locascio RG, Freeman SL, German JB, Mills DA, Lebrilla CB: Glycoprofiling bifidobacterial consumption of galacto-oligosaccharides by mass spectrometry reveals strain-specific, preferential consumption of glycans. *Appl Environ Microbiol* 2009;75:7319–7325.
- Sela DA, Chapman J, Adeuya A, Kim JH, Chen F, Whitehead TR, Lapidus A, Rokhsar DS, Lebrilla CB, German JB, Price NP, Richardson PM, Mills DA: The genome sequence of *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* reveals adaptations for milk utilization within the infant microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:18964–18969.
- Garrido D, Barile D, Mills DA: A molecular basis for bifidobacterial enrichment in the infant gastrointestinal tract. *Adv Nutr* 2012;3:415S–421S.
- Marcobal A, Barboza M, Sonnenburg ED, Pudlo N, Martens EC, Desai P, Lebrilla CB, Weimer BC, Mills DA, German JB, Sonnenburg JL: Bacteroides in the infant gut consume milk oligosaccharides via mucus-utilization pathways. *Cell Host Microbe*. 2011;10:507–514.
- Chichlowski M, German JB, Lebrilla CB, Mills DA: The influence of milk oligosaccharides on microbiota of infants: opportunities for formulas. *Annu Rev Food Sci Technol* 2011;2:331–351.



Este folleto está protegido por derechos de autor. Sin embargo, puede reproducirse sin el permiso escrito previo de Nestlé Nutrition Institute o S. Karger AG, siempre y cuando se cite la publicación original.

El material contenido en este folleto fue entregado en calidad de material inédito, excepto en los casos en los cuales se ha dado crédito a la fuente de la que deriva parte del material ilustrativo.

Fuente de las ilustraciones:
Nestlé Nutrition Collection

Se ha puesto mucho cuidado en mantener la precisión de la información contenida en este folleto. Sin embargo, ni Nestlé Nutrition Institute ni S. Karger AG pueden hacerse responsables de errores o de cualquier consecuencia que derive del uso de la información aquí presentada.

Publicado por S. Karger AG, Suiza,
para Nestlé Nutrition Institute
Avenue Reller 22
CH-1800 Vevey,
Suiza

© Copyright 2016 por
Nestlé Nutrition Institute,
Suiza

ISSN 1270-9743

Para obtener más información acerca del Nestlé Nutrition Institute y sus recursos y oportunidades para obtener becas para investigación, visitar:

www.nestlenutrition-institute.org

Nestlé
Nutrition Institute