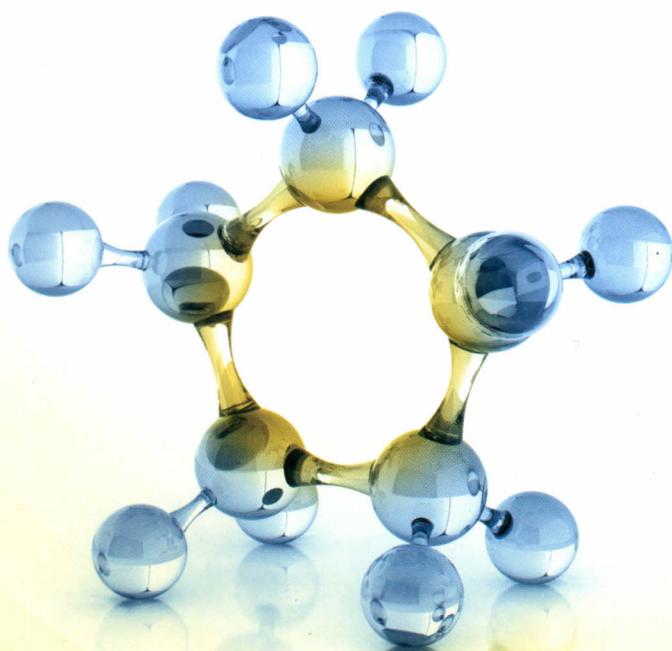


Rol de los Oligosacáridos de la leche humana (HM-O)

sobre la inmunidad
del lactante



Información exclusiva para el profesional de la salud



Nutrition

Rol de los Oligosacáridos de la leche humana (HM-O) sobre la inmunidad del lactante

Introducción

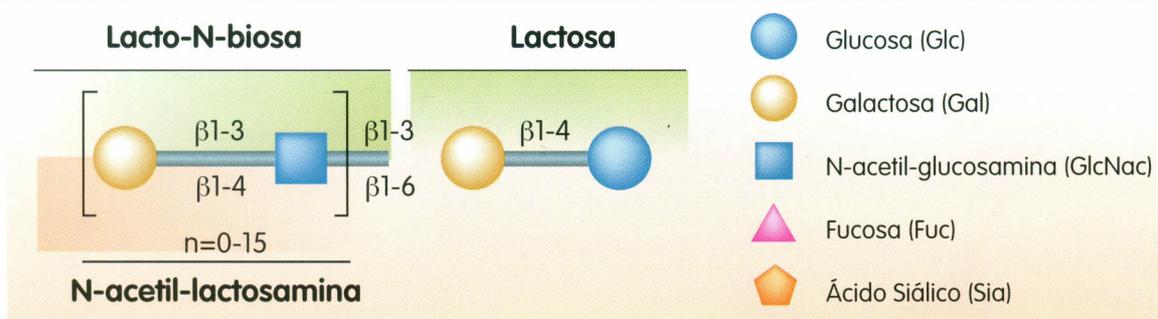
La leche materna es el alimento óptimo para el recién nacido y el lactante debido a su composición particular, que ha evolucionado exclusivamente para este propósito^[1]. Además de proporcionar los nutrientes necesarios para el crecimiento y el desarrollo en los primeros meses de vida, la leche materna contiene una amplia variedad de factores bioactivos que promueven la colonización saludable del intestino, previenen infecciones y apoyan la maduración del sistema inmune^[2]. Entre estos factores bioactivos se destacan los oligosacáridos de la leche humana (HM-O, por sus iniciales en inglés), un grupo de carbohidratos complejos no conjugados muy abundantes en la leche materna^[3]. La concentración de HM-O en la leche materna varía entre mujeres y durante el curso de la lactancia, alcanzando niveles de 20-25 g en el calostro y declinando luego a 5-20 g/l en la leche madura^[4]. Los HM-O constituyen el tercer componente sólido de la leche materna, superados solo por la lactosa y los lípidos^[2]. Notablemente, la concentración de HM-O es 100-1.000 veces mayor en la leche humana que en la leche bovina, por lo que las fórmulas convencionales derivadas de leche bovina no contienen HM-O^[3]. Este documento revisa brevemente las principales características estructurales y funcionales de los HM-O y su importancia para el desarrollo del sistema inmune.

Características estructurales de los HM-O

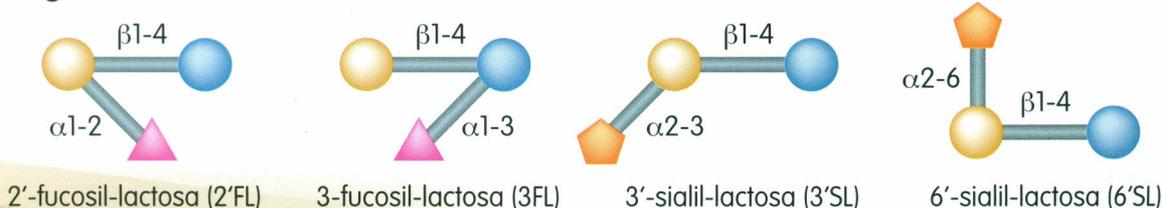
Globalmente, los HM-O son combinaciones diversas de cinco monosacáridos: glucosa (Glc), galactosa (Gal), N-acetil-glucosamina (GlcNAc), fucosa (Fuc) y ácido siálico (Sia)^[3]. Todos los HM-O se caracterizan por un núcleo de

lactosa (Gal β 1-4Glc) en el extremo reductor, a menudo elongado por la adición de una o varias unidades (hasta 15) de dos disacáridos diferentes compuestos por Gal y GlcNAc: lacto-N-biosa (Gal β 1-3GlcNAc, cadena de tipo 1) o N-acetil-lactosamina (Gal β 1-4GlcNAc, cadena de tipo 2) (figura 1)^[3]. La elongación con lacto-N-biosa termina la

Figura 1. Estructura básica de los HM-O



Algunos HM-O fucosilados o sialilados



Adaptado de [2,4]

cadena, mientras que la elongación con N-acetil-lactosamina permite una elongación adicional con adición de uno de los dos disacáridos^[4]. Estos dos disacáridos pueden conectarse entre sí o al núcleo de lactosa mediante enlaces glicosídicos β 1-3, que producen cadenas lineales, o β 1-6, que producen cadenas ramificadas^[2]. Al núcleo de lactosa y la cadena de disacáridos pueden unirse unidades de Sia (enlaces α 2-3 y/o α 2-6) o Fuc (enlaces α 1-2, α 1-3 o α 1-4) para formar HM-O sialilados o fucosilados, respectivamente^[2]. Hasta la fecha se han identificado y caracterizado estructuralmente más de 200 HM-O distintos, clasificados en: HM-Os Fucosilados (2'FL); HM-Os no fucosilados (LNnT, LNT); HM-O sialilados (3'SL). Alrededor del 30% de los HM-Os corresponden a 2'FL y son los más abundantes en la Leche humana.

Digestión, absorción, metabolismo y excreción de los HM-O

Los HM-O resisten el pH gástrico y la degradación por las enzimas pancreáticas e intestinales, por lo que alcanzan el intestino delgado distal y el colon^[3]. Sólo 1% de los HM-O ingeridos son absorbidos por el intestino infantil, alcanzando la circulación sistémica y siendo excretados sin cambios en la orina^[3]. La gran mayoría de los HM-O son metabolizados por la microbiota intestinal o excretados sin cambios en las heces. Los HMO tienen, en consecuencia, acciones locales (a nivel gastrointestinal) y sistémicas^[3].

Perfiles de HM-O en la leche humana

Cada mujer produce un perfil particular de HM-O que refleja las características de su grupo sanguíneo^[4]. El perfil de HM-O se clasifica habitualmente en cuatro tipos diferentes con base en el sistema de grupos sanguíneos Se (secretor) y Le (Lewis), que es determinado por la actividad de dos enzimas: α 1-2 fucosiltransferasa (FUT2), codificada por el gen Se, y α 1-3/4 fucosiltransferasa (FUT3), codificada por el gen Le^[4]. La leche de los grupos Se+ es abundante en 2'-fucosil-lactosa (2'FL) y otros HM-O con

fucosilación α 1-2, mientras que la leche de los grupos Se- no contiene estos HM-O^[4]. De manera semejante, la leche de los grupos Le+ contiene HM-O con fucosilación α 1-4, mientras que la leche de los grupos Le- no contiene estos HM-O^[4]. Además de los factores genéticos, existen otros factores que determinan variación de los HM-O, como el momento del día, la edad gestacional, el periodo de la lactancia y el estado nutricional de la madre^[2].

Vías de acción de los HM-O

El hecho de que los HM-O sean un componente tan común de la leche humana pero no puedan ser digeridos por el intestino del lactante ha intrigado durante varias décadas a los científicos, que han investigado intensamente su posible papel fisiológico^[5]. La evidencia acumulada indica que los HM-O tienen principalmente efectos prebióticos, antiinflamatorios, antiadhesivos, inmunomoduladores y efectos directos sobre las células epiteliales como veremos enseguida.

Efectos prebióticos

Se define como prebiótico a un ingrediente fermentado selectivamente que permite cambios específicos en la composición y/o la actividad de la microbiota intestinal confiriendo beneficios para la salud y el bienestar del huésped^[4]. Esto exige que el prebiótico resista la acidez gástrica, la hidrólisis enzimática y la absorción intestinal y que pueda ser usado como sustrato metabólico por bacterias intestinales benéficas^[4]. Los HM-O, siendo estructuralmente diferentes a los prebióticos, cumplen todos estos criterios y se ha observado que estimulan el crecimiento selectivo de ciertas bacterias capaces de usarlos como sustrato (ej. *Bifidobacterium infantis*)^[4]. Los HM-O también pueden favorecer de manera indirecta el crecimiento de bacterias benéficas de otros géneros, como los lactobacilos, que no pueden degradar los HM-O pero sí pueden usar algunos metabolitos liberados por las bifidobacterias^[2]. El predominio de estas bacterias en presencia de los HM-O obstaculiza el crecimiento de patógenos potenciales de manera directa, al competir con

ventaja por los sustratos, y de manera indirecta al liberar ácidos grasos de cadena corta que crean un ambiente desfavorable para el crecimiento de patógenos^[4]. Los HM-O son las primeras sustancias con efecto prebiótico, que el humano ingiere en su dieta, usualmente a partir del primer día de vida^[3].

Efectos antiadhesivos

Muchos patógenos virales, bacterianos y parasitarios deben adherirse a la superficie epitelial como primer paso para la colonización e invasión de la mucosa, adhesión que comienza a menudo con la unión de las lecitinas microbianas a los glicanos de la superficie celular del huésped^[4]. Debido a su similitud estructural con los glicanos de la superficie celular, los HM-O actúan como receptores ficticios que previenen la adhesión de los patógenos al epitelio^[4]. Se ha descrito que los HM-O tienen actividad antiadhesiva contra *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* enteropatógena, *Listeria monocytogenes*, *Vibrio cholerae*, *Haemophilus influenzae*, *Campylobacter jejuni*, *Calicivirus*, *Entamoeba histolytica* y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^[2,6]. Clínicamente se ha observado que la expresión de HM-O con fucosilación α 1-2 en la leche materna se correlaciona con una menor incidencia de diarrea infantil por *Campylobacter jejuni* y *Calicivirus*^[2].

Efectos sobre las células epiteliales

Los HM-O pueden interactuar con las células epiteliales intestinales alterando la expresión genética, reprogramando el ciclo celular y cambiando el patrón de glicosilación de la superficie celular^[4]. Aunque los efectos de estos cambios no se comprenden a cabalidad, se sabe que el cambio en el patrón de glicosilación superficial puede prevenir la adhesión de patógenos^[4].

Efectos inmunomoduladores

Los HM-O tienen efectos inmunomoduladores indirectos, debido a los cambios que inducen en la composición de

la microbiota intestinal y la respuesta de las células epiteliales, pero también tienen efectos inmunomoduladores directos debido a su acción sobre las células inmunes a nivel sistémico después de ingresar a la circulación sanguínea^[7]. Aunque la tasa de absorción intestinal de los HM-O es baja, de alrededor de 1%, el nivel sistémico de 10-100 μ g/ml es suficiente para la interacción con los receptores de las células inmunes^[7]. Múltiples líneas experimentales han mostrado que los HM-O fucosilados y sialilados tienen en general un efecto antiinflamatorio^[7]. La información disponible indica que los efectos inmunomoduladores directos de los HM-O se deben a su interacción con dos tipos de receptores celulares: las lectinas y los receptores *toll-like*^[7]:

- **Lectinas:** muchas de las interacciones entre las células del sistema inmune son mediadas por la unión de lectinas (selectinas, galectinas, siglecs) a glicanos fucosilados y sialilados^[4]. Por su semejanza estructural con estos glicanos, los HM-O pueden afectar la función de las lectinas y modificar la respuesta inmune^[7]. Hay abundante evidencia de que las selectinas, galectinas y siglecs se unen a diversos HM-O y que estas interacciones modulan aspectos de la respuesta inmune como la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales, la producción de citocinas por parte de los linfocitos, la actividad de los macrófagos y la formación de complejos plaqueta-neutrófilo, conduciendo globalmente a un efecto antiinflamatorio^[4,7].
- **Receptores *toll-like*:** esta familia de receptores tiene un papel clave en el inicio de la respuesta inmune, debido a su capacidad para reconocer un amplio rango de patrones moleculares expresados por microorganismos patógenos, y su activación desencadena una respuesta inflamatoria^[7]. Hay evidencia que indica que varios HM-O son capaces de modular la expresión de receptores *toll-like* y alterar la traducción de sus señales, con efectos antiinflamatorios^[7].

Evidencia científica de los efectos del 2'FL

2'FL es en promedio el HM-O más común en la leche humana, aunque esto varía según la población evaluada^[8]. 2'FL es además el HM-O más común en las primeras etapas de la lactancia, su nivel se mantiene estable en el primer mes posparto y disminuye luego lentamente^[8]. Una amplia evidencia ha mostrado que 2'FL tiene efectos prebióticos, antiadhesivos e inmunomoduladores (tabla 1).

Beneficios Clínicos de 2'FL en la fórmula infantil

Un reciente estudio aleatorizado de 175 lactantes sanos alimentados desde los 0-14 días hasta los 6 meses de vida con una fórmula infantil con o sin 2'FL y lacto-N-neotetraosa mostró que la fórmula con HM-O fue segura, bien tolerada y soportó un crecimiento adecuado para la edad^[9]. Notablemente, los padres de los niños del grupo con HM-O

reportaron menos episodios de bronquitis en los periodos de 0-4, 0-6 y 0-12 meses, menos infecciones del tracto respiratorio inferior en el periodo de 0-12 meses, menor uso de antipiréticos en el periodo de 0-4 meses y menor uso de antibióticos en el periodo de 0-12 meses. La figura 2 muestra el reporte para el periodo de 0-12 meses^[9]. Estos resultados son consistentes con la evidencia preclínica mostrada por 2'FL (efecto prebiótico, antiadhesivo e inmunomodulador), pero por ser variables secundarias requieren confirmación en estudios futuros.

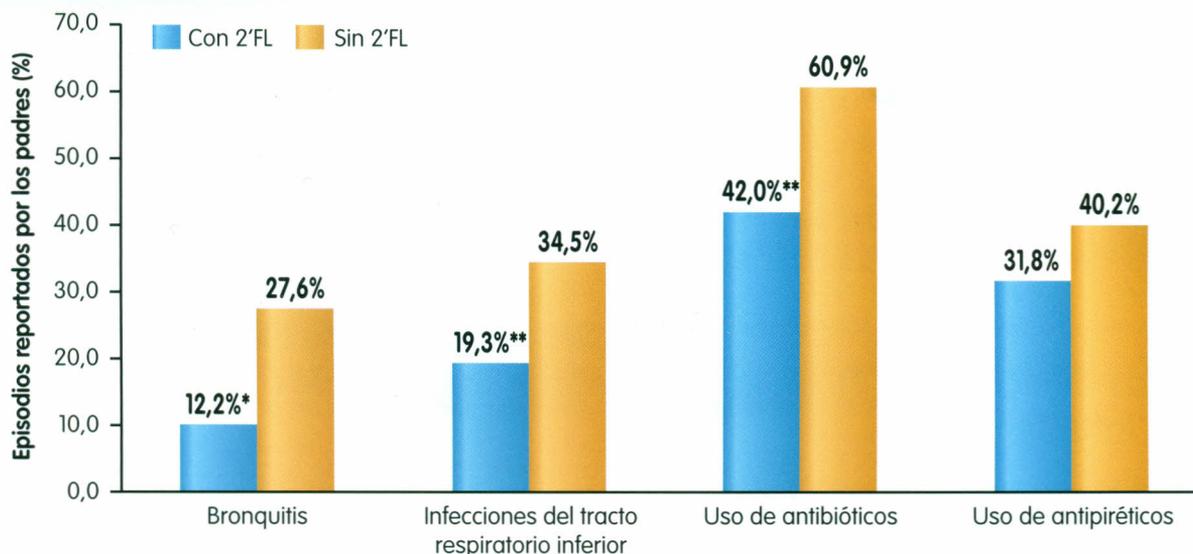
Seguridad de los HMO en las fórmulas infantiles

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA)^[20] ha concluido que la adición de 2'FL a la fórmula infantil en concentración de hasta 1,2 g/L es segura para el lactante. Por su parte, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos^[21] ha concluido que el uso de 2'FL, cuando se adiciona a la fórmula infantil, se reconoce generalmente como seguro.

Tabla 1. Evidencia de los efectos de 2'FL

Efecto	Referencia	Hallazgo
Prebiótico	Yu, et al ^[9]	La suplementación de 2'FL promueve el crecimiento de <i>B. infantis</i> y otras bifidobacterias e incrementa la producción de lactato y ácidos grasos de cadena corta
	Hoefflinger et al ^[10]	La suplementación de 2'FL no promueve el crecimiento de enterobacterias
	Lewis et al ^[11]	Los lactantes alimentados con leche materna que no contiene 2'FL tienen una colonización más lenta por bifidobacterias
Antiadhesivo	Ruiz-Palacios ^[12]	2'FL inhibe la adhesión de <i>Campylobacter jejuni</i>
	Weichert et al ^[13]	2'FL inhibe la adhesión de <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Escherichia coli</i> enteropatógena, <i>Salmonella enterica</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Weichert et al ^[14]	2'FL inhibe la adhesión de <i>Norovirus</i>
	Brassart et al ^[15]	2'FL inhibe la adhesión de <i>Candida albicans</i>
Inmunomodulador	Duska et al ^[16]	2'FL mejora la inmunidad innata contra el virus sincitial respiratorio
	He et al ^[17]	2'FL modula la expresión de CD14 en los enterocitos, atenuando la inflamación causada por <i>E. coli</i>
	Sprenger et al ^[18]	2'FL reduce el riesgo de eczema alérgico en los primeros dos años de vida en lactantes nacidos por cesárea

Figura 2. Reporte de bronquitis, infecciones del tracto respiratorio inferior, uso de antibióticos y uso de antipiréticos por padres de lactantes alimentados durante los primeros 6 meses con una fórmula infantil con o sin 2'FL



*p ≤ 0,01; **p ≤ 0,05. Adaptado de [19]

Conclusiones

- Los HM-O son el tercer componente sólido más abundante en la leche humana y su concentración es 100-1.000 veces mayor que en la leche bovina, por lo que las fórmulas convencionales derivadas de leche bovina deben ser adicionadas con HM-O.
- Los HM-O tienen propiedades benéficas debido a sus efectos:
 - **Prebióticos**, que promueven el crecimiento de bacterias benéficas y reducen el de bacterias patógenas.
 - **Antiadhesivos**, que reducen la adhesión de patógenos a las células epiteliales humanas bloqueando la invasión de la mucosa.
 - **Inmunomoduladores**, que reducen la inflamación y promueven una respuesta inmune equilibrada para alcanzar un balance entre las respuestas Th1 y Th2.
- **2'FL**, el HM-O más común en la leche humana, ha demostrado en estudios preclínicos efectos prebióticos, antiadhesivos e inmunomoduladores. Recientemente, la adición de 2'FL a la fórmula infantil durante los primeros 6 meses de vida demostró ser segura y bien tolerada, soportó un crecimiento adecuado y se asoció con un menor reporte de infecciones del tracto respiratorio, particularmente bronquitis.

Referencias

1. Thomson P, Medina D, Garrido D. Human milk oligosaccharides and infant gut bifidobacteria: Molecular strategies for their utilization. *Food Microbiol.* 2018;75:37-46
2. Jantscher-Krenn E, Bode L. Human milk oligosaccharides and their potential benefits for the breast-fed neonate. *Minerva Pediatr.* 2012;64(1):83-99.
3. Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev.* 2015;91(11):619-22.
4. Bode L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology.* 2012;22(9):1147-1162.
5. Thurl S, Munzert M, Boehm G, et al. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutr Rev.* 2017;75(11):920-933.
6. Zivkovic AM, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. Human milk glycomiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108 Suppl 1:4653-8.
7. Kulinich A, Liu L. Human milk oligosaccharides: The role in the fine-tuning of innate immune responses. *Carbohydr Res.* 2016;432:62-70.
8. Castanys-Muñoz E, Martin MJ, Prieto PA. 2'-fucosyllactose: an abundant, genetically determined soluble glycan present in human milk. *Nutr Rev.* 2013;71(12):773-89.
9. Yu ZT, Chen C, Kling DE, et al. The principal fucosylated oligosaccharides of human milk exhibit prebiotic properties on cultured infant microbiota. *Glycobiology.* 2013;23(2):169-77.
10. Hoefflinger JL, Davis SR, Chow J, Miller MJ. In vitro impact of human milk oligosaccharides on Enterobacteriaceae growth. *J Agric Food Chem.* 2015 Apr 1;63(12):3295-302.
11. Lewis ZT, Totten SM, Smilowitz JT, et al. Maternal fucosyltransferase 2 status affects the gut bifidobacterial communities of breastfed infants. *Microbiome.* 2015;3:13.
12. Ruiz-Palacios GM, Cervantes LE, Ramos P, et al. *Campylobacter jejuni* binds intestinal H(O) antigen (Fuc alpha 1, 2Gal beta 1, 4GlcNAc), and fucosyloligosaccharides of human milk inhibit its binding and infection. *J Biol Chem.* 2003;278(16):14112-20.
13. Weichert S, Jennewein S, Hufner E, et al. Bioengineered 2'-fucosyllactose and 3-fucosyllactose inhibit the adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* and enteric pathogens to human intestinal and respiratory cell lines. *Nutr Res.* 2013;33(10):831-8.
14. Weichert S, Koromyslova A, Singh BK, et al. Structural Basis for Norovirus Inhibition by Human Milk Oligosaccharides. *J Virol.* 2016 Apr 14;90(9):4843-4848.
15. Brassart D, Woltz A, Golliard M, Neeser JR. In vitro inhibition of adhesion of *Candida albicans* clinical isolates to human buccal epithelial cells by Fuc alpha 1----2Gal beta-bearing complex carbohydrates. *Infect Immun.* 1991;59(5):1605-1613.
16. Duska-McEwen G, Senft AP, Ruetschilling TL, et al. Human Milk Oligosaccharides Enhance Innate Immunity to Respiratory Syncytial Virus and Influenza in Vitro. *Food Nutr Sci.* 2014;5:1387-1398
17. 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(1):33-46.
18. Sprenger N, Odenwald H, Kukkonen AK, et al. FUT2-dependent breast milk oligosaccharides and allergy at 2 and 5 years of age in infants with high hereditary allergy risk. *Eur J Nutr.* 2017;56(3):1293-1301.
19. Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, Janssens E, et al. Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(4):624-631.
20. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Safety of 2'-O-fucosyllactose as a novel food ingredient pursuant to Regulation (EC) No 258/97. *EFSA Journal* 2015;13(7):4184
21. Food and Drug Administration. Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN 000650. Disponible en: <https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/NoticeInventory/ucm541223.htm>. Consultado el 27 de agosto de 2018.

Ahora NAN® cambió de imagen y receta con una combinación exclusiva



NOTA IMPORTANTE:

La nutrición óptima para las madres y sus bebés durante los primeros 1000 días es fundamental para la salud de por vida. Creemos que la mejor forma de alimentar a un bebé es amamantar. La leche materna proporciona la dieta equilibrada ideal y la protección contra enfermedades para los bebés. Una dieta saludable durante el embarazo de una madre y después del parto ayuda a acumular las reservas de nutrientes necesarios para mantener un embarazo saludable y para preparar y mantener la lactancia. Decidir no amamantar es difícil de revertir y tiene implicaciones sociales y financieras. La introducción innecesaria de alimentación parcial con biberón u otros alimentos y bebidas tiene un efecto negativo en la lactancia. Si una madre decide no amamantar, es importante comunicar los mensajes anteriores y dar instrucciones sobre los métodos de preparación correctos, enfatizando que el agua no hervida, los biberones no esterilizados o la dilución incorrecta pueden conducir a la enfermedad de su bebé.

Impreso en Octubre 2018 (LM). Colombia. U000

© Producciones Científicas Ltda., 2018.

Este fascículo forma parte de la serie "Información Médica Actualizada" ISSN 1657-5970.

Este material tiene derechos reservados © 2018

Nestlé Nutrition lo invita a consultar los artículos originales en www.rima.org

Editor responsable: Dirección médica, Nestlé Nutrition

Información exclusiva para el profesional de la salud