

Conferencia

Oligosacáridos de la leche humana: algo más que comida para las bacterias intestinales

C. CAMARERO SALCES

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Carl Nilsson Linnæus, latinizado como Carolus Linnæus (Suecia, 1707), es considerado el creador de la clasificación de los seres vivos o taxonomía. La leche materna es la razón por la que eligió el término Mammalia (mamíferos) para definir nuestra propia clase de animales en el árbol de la vida. Probablemente consideró que este fluido biológico era exclusivamente un alimento destinado a los seres vivos más evolucionados. Tuvieron que pasar muchos años para conocer que la leche materna es más que un alimento.

La leche materna es un biofluido extremadamente complejo y variable que ha evolucionado durante milenios para nutrir a los niños y protegerlos de la enfermedad mientras sus sistemas inmunológico y metabólico maduran. Su composición cambia en función de las necesidades del niño, según su edad y otras circunstancias. Para ello, la leche de mujer contiene no solamente componentes nutritivos sino componentes bioactivos no nutritivos que compensan la inmadurez neonatal y promueven la supervivencia y un desarrollo saludable.

En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de su composición y de factores que influyen en esta. La metabolómica, el estudio de múltiples metabolitos en biofluidos incluyendo espectrometría de masas y espectroscopia de RMN 1H, es capaz de identificar componentes en concentraciones extremadamente bajas. Esto ha ayudado a conocer algunos previamente no identificados, a desentrañar los factores que influyen en la composición de la leche materna y su influencia en la salud humana.

Los componentes bioactivos de la leche humana (LH) son muy numerosos. En este Memorial hablaré de los oligosacáridos de la LH.

Los oligosacáridos de la LH (OLH) son el tercer componente más abundante de la leche después de los lípidos y la lactosa. En la leche de vaca existen en cantidades muy pequeñas. Son polisacáridos compuestos de lactosa que es modificada, en la glándula mamaria, al unirse a 3 monosacáridos diferentes: L-fucosa,

N-acetylglucosamina y ácido N-acetylneuramínico, finalmente los monosacáridos que constituyen los OLH son: D-glucosa, D-galactosa, L-fucosa, N-acetylglucosamina y ácido N-acetylneuramínico. Se forman estructuras muy complejas con enlaces muy específicos y diferentes secuencias y orientación. Esta diversidad estructural constituye la base de su multifuncionalidad. Contienen de 3 a 22 unidades de monosacáridos por molécula y existen más de 200 tipos de oligosacáridos conocidos en la LH.

Los OLH son el tercer componente sólido más abundante de la leche humana (después de la lactosa y la grasa), 20,9 g/L en el calostro y 5-15 g/L en la leche madura. Una vez ingeridos por el niño, resisten el pH ácido del estómago así como la degradación por los enzimas pancreáticos y del borde en cepillo de los enterocitos. De esta manera llegan al colon sin sufrir cambios. Aproximadamente el 1% pasan a la circulación general y son excretados intactos por la orina. La mayoría son metabolizados por las bacterias del intestino o eliminados por las heces.

Dado que algunos son absorbidos por el intestino y aparecen en la circulación sistémica pueden alcanzar otros órganos y es posible que su función biológica pueda localizarse en lugares diferentes al intestino.

La producción de OLH está determinada genéticamente. Existen diferentes perfiles de oligosacáridos de la leche. Dos genes importantes para determinar el perfil OLH que produce una madre, son los genes del grupo de Secretor y del grupo sanguíneo Lewis. El gen Secretor codifica para la enzima α -fucosiltransferasa (FUT2), responsable de enlazar la fucosa en un enlace α 1-2 para alargar la cadena OLH. La enzima FUT3 está codificada por el gen del grupo sanguíneo Lewis. Como resultado de las diferentes expresiones de estas enzimas, existen cuatro fenotipos principales en relación con el perfil de OLH: Se+/Le+, Se-/Le+, Se+/Le- y Se-/Le-.

La composición de los OLH sigue un modelo común, pero cada mujer produce un perfil distinto de diferentes oligosacáridos.

dos, en concentraciones variables, que pueden cambiar durante el curso de la lactancia. Estas diferencias inter e intraindividuales en la composición de la OLH son, en parte, determinadas por la genética y probablemente por factores que aún no se han dilucidado.

La pregunta evolutiva obvia es: ¿qué beneficio se proporciona al niño que justifique el tremendo gasto de energía de la madre para producir estas moléculas variadas y complejas sin valor nutricional aparente? La respuesta está en la importante función que desarrollan en el ser humano durante los primeros meses de su vida.

EFFECTOS BENEFICIOSOS DE LOS OLH

1. Inhiben la adhesión de patógenos a la mucosa intestinal

Los patógenos virales, bacterianos o de parásitos protozoarios necesitan unirse a las superficies de las células epiteliales para proliferar y, en algunos casos, invadir y causar enfermedad. Con frecuencia lo hacen fijándose a los polisacáridos de la superficie luminal de los enterocitos (glicocalix). Los OLH se asemejan a algunas estructuras de estos polisacáridos y actúan como señuelo para los microorganismos, que se unen a ellos, impidiendo su adhesión a las células epiteliales. Al no poder proliferar son eliminados por las heces. Los Norovirus y Rotavirus, *Campylobacter jejuni* y *E. coli* enteropatogénico y *Entamoeba histolytica* son ejemplos de patógenos que, para reproducirse, necesitan unirse al epitelio intestinal. Los OLH impiden esta unión y explican por qué estas infecciones son menos frecuentes en los niños que reciben leche materna.

2. Son prebióticos

Los OLH proporcionan sustento metabólico a determinadas bacterias. La microbiota intestinal de los lactantes amamantados suele estar dominada por lactobacterias y bifidobacterias, especialmente por *Bifidobacterium longum spp. infantis* o *B. infantis*. Este último es muy útil para el lactante porque puede utilizar cualquiera de los diferentes OLH que existen en la LH, hecho que le confiere una enorme ventaja para su crecimiento respecto a otras bacterias. Además, hidroliza los OLH dentro de la célula que de esta manera no pueden ser utilizados por otros microorganismos. Estudios *in vitro* han demostrado que tienen actividad inflamatoria y disminuyen la permeabilidad de la mucosa. Los OLH son los primeros prebióticos que recibe el ser humano cuando es alimentado con lactancia materna.

Este efecto beneficioso como prebiótico se potencia porque se ha demostrado que la LH contiene bacterias procedentes de la microbiota intestinal de la madre.

La leche materna se consideró libre de bacterias hasta hace aproximadamente una década cuando se demostró, por primera vez, que existían lactobacterias en la leche recolectada

higiénicamente de mujeres sanas. Tras este descubrimiento, se han descrito más de 200 especies (pertenecientes a cincuenta géneros diferentes) y la LH se reconoce como una fuente de bacterias comensales y potencialmente probióticas, incluyendo estafilococos, estreptococos, corinebacterias, bacterias lácticas y bifidobacterias capaces de actuar como bacterias pioneras en la etapa crucial de la colonización intestinal neonatal inicial. La leche de madres sanas contiene 10^3 - 10^4 cfu/ml y representa una fuente continua de bacterias (especialmente bifidobacterias y lactobacilos) al intestino del lactante durante varias semanas después del nacimiento.

La llegada conjunta de estas bacterias y su sustento metabólico forman un simbiótico que favorece enormemente la implantación en el intestino de estos microorganismos, muy beneficiosos para el recién nacido.

3. Los OLH modifican la respuesta de las células epiteliales e inmunológicas

La exposición de tejido intestinal a los OLH estimula la maduración de los enterocitos y la reactividad inmunológica que favorece la protección inmunológica. Se ha observado que modulan la apoptosis, la proliferación y la diferenciación de las células intestinales. Asimismo se ha demostrado que modifican los perfiles de expresión génica de los receptores del glicocalix de las células epiteliales reprogramándolas hacia la maduración inmunológica y reducción de la respuesta inflamatoria.

Los OLH también modifican la respuesta inflamatoria y algunos OLH reducen la expresión de citocinas proinflamatorias.

Para concluir, los oligosacáridos son muy abundantes en la LH y escasos en otros mamíferos y varían en su composición y concentración de unas madres a otras dependiendo del fenotipo que presenten. El significado biológico de estas diferencias se desconoce. Su estructura es muy compleja y se reconocen más de 200 en la LH. Llegan intactos al colon y solamente el 1% son absorbidos en el intestino y pasan a la circulación general. Son auténticos prebióticos que, junto a las bacterias de la leche materna, forman simbióticos naturales. Favorecen la implantación de un microbioma beneficioso para el recién nacido, inhiben la adhesión de patógenos a la pared intestinal y modifican la respuesta de las células epiteliales e inmunológicas del intestino.

BIBLIOGRAFÍA

- Kunz C. Historical aspects of human milk oligosaccharides. *Adv Nutr.* 2012; 3: 430S-39S.
- Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev.* 2015; 91: 619-22.
- He Y, Liu S, Leone S, Newburg DS. Human colostrum oligosaccharides modulate major immunologic pathways of immature human intestine. *Mucosal Immunol.* 2014; 7: 1326-39.

- Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev.* 2015; 91: 629-35.
- 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.* 2017; 56: 1293-301.
- Simeoni U, Berger B, Junick J, Blaut M, Pecquet S, et al. Gut microbiota analysis reveals a marked shift to bifidobacteria by a starter infant formula containing a synbiotic of bovine milk-derived oligosaccharides and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CNCM I-3446. *Environ Microbiol.* 2016; 18: 2185-95.
- Wang M, Li M, Wu S, et al. Fecal microbiota composition of breast-fed infants is correlated with human milk oligosaccharides consumed. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 60: 825-33.
- 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.