

# Componentes del sistema inmunitario en la leche humana

## Components of the immune system in human milk

Sioly Mora de Orta

### RESUMEN

*La leche humana es el alimento óptimo para el recién nacido, tiene componentes bioactivos del sistema inmunitario con actividad anti-inflamatoria, antiinfecciosa y probiótica, que incluyen inmunoglobulinas, lactoferrina, lisozima, oligosacáridos, citoquinas, microbioma, leucocitos, células madre y microARNs. Estos componentes promueven la maduración del sistema inmunitario, órganos y microbiota intestinal, y la salud mental. La glándula mamaria es colonizada por células inmunes y bacterias del microbioma materno durante la gestación, vía circuito enteromamario, originando el sistema inmunitario innato y microbioma de la leche humana, y el eje intestino materno / leche / intestino del niño. La lactancia exclusiva y prolongada promueve el desarrollo de la microbiota intestinal, defiende al lactante contra infecciones y disminuye el riesgo de padecer enfermedades no comunicables del adulto. Investigaciones recientes sugieren la existencia de*

*un proteoma personalizado en la leche humana que puede explicar el efecto dinámico de la lactancia en la salud de cada pareja madre-hijo.*

**Palabras clave:** *Leche humana, lactancia, recién nacido, sistema inmunitario, factores bioactivos, microbioma intestinal.*

### SUMMARY

*Human milk is the optimal food for children, it has bioactive components of the immune system with anti-inflammatory, anti-infectious, and probiotic activity, and includes immunoglobulins, lactoferrin, lysozyme, oligosaccharides, cytokines, microbiome, leukocytes, stem cells, and microRNAs. These components promote the maturation of the immune system, organs, and intestinal microbiota, as well as mental health. The mammary gland is colonized by immune cells and bacteria from the maternal microbiome during gestation, via the enteromammary circuit, originating the innate immune system and the microbiome of human milk, as well as maternal intestine -milk- infant intestine axis. Exclusive and prolonged breastfeeding promotes the development of microbiota, defends the infant against infections, and lowers the risk of non-communicable diseases in adults. Recent research suggests the existence of a personalized proteome in human milk which may explain the dynamic effect on the health of each mother-child pair.*

**Keywords:** *Human milk, breastfeeding, newborn, immune system, bioactive factors, intestinal microbiome.*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.s3.3>

ORCID: 0000-0002-6656

MD. MSc. en Inmunología. Profesora titular jubilada. Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.  
E-mail: sioly.orta@gmail.com / Tel: +34605645501

Recibido: 16 de agosto 2021

Aceptado: 6 de septiembre 2021

## INTRODUCCIÓN

La leche humana es la nutrición óptima para el recién nacido y el lactante ya que, —además de los nutrientes, carbohidratos, lípidos, proteínas, vitaminas y minerales—, contiene componentes bioactivos del sistema inmunitario (SI) celulares y humorales con actividad antiinflamatoria, antiinfecciosa y probiótica. La lactancia materna contribuye con la programación temprana del individuo, proceso muy importante para la salud a lo largo de la vida. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el inicio de la lactancia en la primera hora de vida, continuar en forma exclusiva durante seis meses y prolongarla hasta los dos años, debido a los beneficios que produce en el corto y largo plazo. La extraordinaria complejidad de la leche humana en cuanto a sus componentes bioactivos está dada por la presencia de péptidos antimicrobianos como lactoferrina, lisozima, lactadherina, inmunoglobulinas; moléculas inmunomoduladoras del tipo de citoquinas, quimiocinas, factores de crecimiento; oligosacáridos, glicoconjugados, ácidos grasos, nucleótidos y oligonucleótidos del tipo de microARNs y su propio microbioma (1,2).

La lactancia está asociada con enormes beneficios para la salud del niño, entre los cuales están la protección contra enfermedades diarreicas, enterocolitis necrotizante, infecciones respiratorias y urinarias, y otitis media, así como la disminución del riesgo de padecer las llamadas enfermedades no comunicables del adulto como atopia, enfermedad metabólica, obesidad, diabetes tipo I y II, alergias, enfermedad cardiovascular, trastornos cognitivos y del comportamiento. La lactancia en el inicio de la vida protege contra patógenos, y mediante su efecto en la programación temprana y en el desarrollo del intestino y la microbiota del infante influye en la salud a lo largo de la vida (3).

La investigación sobre el origen y evolución de la leche se inició en los siglos XIX y XX y cobró gran impulso a partir de los años 60 del siglo XX. Estudios interdisciplinarios comparativos, epidemiológicos y meta-análisis, y nuevas técnicas moleculares y genómicas, han permitido analizar la evolución de la composición de la leche y la relación simbiótica madre/hijo que se establece a través del eje intestino materno/glándula mamaria/ intestino del niño, dicho eje

es considerado crucial para el crecimiento y desarrollo saludable del individuo (4-6).

### Origen y evolución de la glándula mamaria y la leche materna

La glándula mamaria (GM) surgió en los premamíferos como una secreción acuosa para mantener la humedad de los huevos, se transformó en glándula apocrina asociada con folículos pilosos, y, evolucionó hasta la compleja estructura de los mamíferos superiores, en los cuales su gran desarrollo biológico la prepara para producir la especial y compleja composición de la leche humana, que ha requerido de más de 200 millones de años y un proceso de coevolución simbiótica productor/consumidor. Se sabe que algunas moléculas ancestrales son previas a la aparición de los mamíferos y forman parte del SI innato (7).

Existe la hipótesis de que la función de defensa de la leche es anterior al desarrollo de su propiedad nutricional, esta hipótesis se basa en el conocimiento de que las células epiteliales de la GM lactante sintetizan las enzimas ancestrales xantino óxido reductasa y lisozima, con funciones de defensa y nutrición, y además en la leche son numerosas las moléculas y mediadores, más de 1 606 proteínas que forman parte de los componentes bioactivos, que establecen una sinergia metabólica y molecular entre el desarrollo de la glándula mamaria, la composición de la leche, el SI innato y el intestino del recién nacido (8,9).

### Sistema inmunitario del neonato

En los recién nacidos el SI está en desarrollo y es relativamente inmaduro, no es incompetente, sino con experiencia limitada, sobre todo, el SI adaptativo que requiere tiempo para desarrollar la inmunidad adquirida y memoria inmunitaria. Las barreras mucosas no están totalmente desarrolladas y el neonato proviene del ambiente de protección del saco amniótico y del estatus de tolerancia de la madre, lo que condiciona en el infante un predominio de respuestas antiinflamatorias TH2, y regulación de las TH1, estas últimas proinflamatorias y más efectivas

en la eliminación de patógenos. Por tanto, el neonato es más vulnerable a infecciones y tiene tendencia al desarrollo de tolerancia o atopia frente a proteínas extrañas debido al predominio de las respuestas TH2. Se ha reportado que las infecciones neonatales oscilan entre 6,2 % - 33 % y se calcula que 40 % de los 3 millones de muertes neonatales anuales se deben a infecciones (10,11).

En las primeras horas después del nacimiento se inicia la colonización de todas las superficies corporales: intestino, vías respiratorias y piel, por bacterias del microbioma materno, para formar el microbioma del recién nacido. El parto natural y la lactancia, en contraposición a la cesárea y alimentación con fórmula, determinan que en la formación de la microbiota ocurra un predominio de la flora intestinal beneficiosa, básica para la salud y bienestar del individuo durante la vida (12).

En el neonato predomina el SI innato de respuesta rápida, que no deja memoria inmunitaria. Este SI innato del neonato exhibe cierto grado de inmadurez, pero es primera línea de defensa ancestral e indispensable para la vida. El sistema innato del recién nacido lo defiende contra los patógenos, bajo la circunstancia de que sus barreras físicas son más permeables; los neutrófilos, células presentadoras de antígeno (macrófagos y células dendríticas), células NK y linfocitos  $T\gamma\delta$ , y la opsonización y citotoxicidad son menos eficientes que en los adultos; y la producción de citoquinas como  $INF\alpha$ ,  $TNF\alpha$  y  $\beta$ , IL-6 e IL-8 es menor. Estas características revelan un estado de regulación del SI innato para evitar respuestas inflamatorias intensas. La maduración de células del SI innato es rápida, ocurre en los tres primeros meses de la vida. El aporte del SI innato de la leche humana y su microbioma es por tanto de importancia fundamental en la defensa del neonato, sin embargo, la inmunidad pasiva de los anticuerpos transplacentarios de clase IgG, transferidos durante el último trimestre del embarazo es también de suma importancia. Estos anticuerpos desaparecen entre los 3 y 6 meses de edad (13,14).

El SI adaptativo del recién nacido es capaz de generar respuestas cualitativa y cuantitativamente distintas a las del adulto; el compartimiento de linfocitos T muestra tendencia reguladora y de

tolerancia, debido a que los linfocitos y células dendríticas tienen menor expresión de moléculas HLA y CD80/86 y, por tanto, la cooperación T-B es menos eficiente. La síntesis de citoquinas como  $IFN\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-10 y  $TNF\alpha$  es limitada, con predominio de la actividad TH2 sobre TH1, como en la vida intrauterina. Se ha propuesto que el SI del neonato es un complejo sistema de vigilancia preparado para producir respuestas selectivas y reguladas contra cierto tipo de antígenos (15).

Ante las condiciones descritas cobra fundamental importancia la inmunidad pasiva humoral y celular transferida con la leche a través del aporte de inmunoglobulinas secretoras como IgAs, IgMs, moléculas bioactivas, microbioma, células principales y accesorias del SI y células madre de la leche. Cabe destacar que la permeabilidad del epitelio intestinal se mantiene unos pocos días después del nacimiento, lo que permite el paso de macromoléculas, células madre y células maduras del SI a la circulación general, lo que contribuye con la tolerancia selectiva y el predominio de respuestas antiinflamatorias sobre las proinflamatorias, hasta que se alcanza el equilibrio TH1/TH2 del adulto. Se plantea que el paso de células del epitelio mamario, células inmunes y células madre de la leche al torrente sanguíneo produce un estado de microquimerismo, equivalente al de la gestación que es responsable de la tolerancia materna. Se postula además que en dicho microquimerismo el intestino del neonato actúa como si fuera la placenta y la leche hace el papel de la sangre con el aporte de macromoléculas, inmunoglobulinas y citoquinas, así como de células inmunológicamente activas (16).

### **El tejido linfoide asociado a las mucosas y la glándula mamaria**

La GM es un órgano especial del SI, forma parte del tejido linfoide asociado a las mucosas denominado MALT (del inglés: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue). La dimensión del MALT es 200 veces mayor que la de la piel, 90 % de los patógenos, alérgenos y carcinógenos ingresan al organismo por esta vía. En el MALT son discriminados antígenos inocuos de agresores y la respuesta inmunitaria es mediada por IgAs e IgMs y linfocitos TH2, TH3 y Treg, si no es

eliminado el agente agresor se desencadena una respuesta con participación de IgG o IgE y linfocitos TH1 y TH17, proinflamatoria, que puede causar gran daño tisular. El balance entre respuestas antiinflamatorias y proinflamatorias en las mucosas es estrictamente regulado (17,18).

La GM es una extensión del MALT poco expuesta a antígenos foráneos, a diferencia de lo que ocurre en otros tejidos mucosos, y como parte de su preparación para la lactancia es colonizada por linfocitos T y B, previamente sensibilizados, y bacterias provenientes del GALT (del inglés Gut-Associated Lymphoid Tissue) (19).

### **Circuito enteromamario**

El intestino materno de la mujer gestante programa a la GM para que pueda satisfacer los requerimientos nutricionales, inmunológicos y neuroendocrinos del neonato. En el tracto gastrointestinal materno los antígenos foráneos son captados por las células M en las placas de Peyer, allí estimulan a los linfocitos T y B, ocurre el cambio de isotipo de IgM a IgA, y los plasmocitos B migran hacia el tejido mamario, vía circuito enteromamario, funcional durante la gestación y la lactancia. Esta colonización ocurre bajo la acción de hormonas como progesterona y prolactina, y las quimiocinas CCL28 y CCR10, expresadas en la mucosa y los plasmocitos B, respectivamente. En la GM los linfocitos B producen anticuerpos específicos para patógenos del entorno materno (7).

### **Componentes del sistema inmunitario de la leche humana**

Observaciones hechas en la leche durante los siglos XIX y XX reportaron en forma progresiva la presencia de "corpúsculos de Donnè", propiedades bactericidas, presencia de bifidobacterias y las llamadas "células vivas" que luego se identificaron como neutrófilos, macrófagos y linfocitos, estos reportes conformaron un conjunto de evidencias que dieron fundamento al concepto del SI innato de la leche humana. En años recientes ha ocurrido una gran expansión de conocimientos que comprueban la compleja

composición de la leche como un fluido biológico vivo y dinámico, capaz de modificarse para dar respuesta a las necesidades de defensa y nutricionales del lactante y se entiende la lactancia materna como una estrategia evolutiva que facilita la transición del neonato de la protección uterina al ambiente contaminado por bacterias y virus, lo que significa riesgo de infección. Esta estrategia es fundamental en la defensa del infante por el aporte de componentes del SI innato de la leche humana y su función en el desarrollo y maduración del SI del lactante. La importancia de la lactancia es más evidente aún, si se tiene en cuenta que la maduración de los neutrófilos, macrófagos, células dendríticas y NK del sistema innato ocurre en la etapa perinatal, pero la maduración de la respuesta adaptativa requiere varios años (13,20).

### **Mediadores humorales y celulares de las respuestas innata y adaptativa en la leche humana**

La alimentación con leche humana es un estímulo saludable para la mucosa gastrointestinal, influye en la composición de la microbiota y en el desarrollo del sistema de defensa innato mediante la acción de los factores bioactivos que incluyen las colectinas, mucinas y defensinas, los PRRs/Toll (receptores solubles de patrones moleculares), las enzimas xantina óxido reductasa y lisozima,  $\beta$  lactoglobulina, transferrina y el componente secretor de la IgA. En el SI adaptativo destacan IgAs, y sus subclases IgA1 e IgA2, están también presentes la IgMs y la IgG (21).

En el calostro y leche madura se encuentran neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos T y B, células madre y células epiteliales. Los neutrófilos y macrófagos muestran características de células activadas CD11++/Lselectina+. Los macrófagos son capaces de producir IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$ , factores de crecimiento G-CSF, M-CSF y prostaglandinas. Los neutrófilos predominan sobre los macrófagos y linfocitos en el calostro, y los macrófagos son los más abundantes en la leche madura; los linfocitos productores de inmunoglobulinas representan 25 %, mientras que los linfocitos T y sus subpoblaciones TCD4+ y CD8+ equivalen a 75 %. Las células T expresan fenotipo de activación y producen IL-2, IL-3, IL-4, IFN $\gamma$  y TNF $\alpha$ , IL-10 y TGF $\beta$ . El contenido de células en el calostro de madres de recién nacidos

a término es mayor que en los pretérmino (22,23).

En general, el efecto conjunto de los mediadores del SI de la leche humana contribuye a la maduración de leucocitos, a regular los perfiles de respuestas TH1, TH2, TH17, Treg, TH3 y Tr1, al potente desarrollo de la inmunidad humoral antiinflamatoria, y a la movilización de células (quimiotaxis). Las funciones de los componentes bioactivos en la leche humana son muy variadas: promueven el crecimiento y desarrollo de la piel, mucosas y sistema nervioso central; el desarrollo y modulación del SI, local y sistémico; previenen la inflamación; eliminan microorganismos patógenos y regulan la colonización y composición del intestino por la microbiota. Los factores bioactivos están presentes en la leche en diferentes etapas de su evolución y en concentraciones variables, sus efectos son ejercidos mediante la interacción con otras moléculas o sus fragmentos. Tienen efectos redundantes, una misma molécula puede estar incluida en varias clasificaciones funcionales. Pueden ser clasificados funcionalmente en antimicrobianos, proteicos y no proteicos, antiinflamatorios, inmunomoduladores, prebióticos y probióticos, y micro RNAs (20,24).

### Antimicrobianos

Los antimicrobianos de la leche humana son heterogéneos, redundantes, interactivos, sinérgicos y multifuncionales, su producción es inversamente proporcional a la del neonato. Su actividad no desencadena inflamación, y, generalmente, no están bien representados en la leche de otros mamíferos. Los antimicrobianos proteicos incluyen IgAs, lactoferrina, lisozima, xantino óxidoreductasa, lactadherina, glicoproteínas, lipoproteínas, complemento, fibronectina, k-caseína,  $\alpha$ -lactalbúmina, transcobalamina II o haptocorrina.

La **IgAs** representa 80 %-90 % del total de inmunoglobulinas, 5 g/L en el calostro y 1,5 g/L en la leche madura, y predomina la subclase IgAs2 que es más resistente a la acción de enzimas proteolíticas. Provee protección específica contra los patógenos con los que la madre ha estado en contacto y actúa mediante mecanismos inmunes de exclusión y tolerancia, citotóxicos y neutralizantes, y es muy importante

en el desarrollo de la microbiota. También hay anticuerpos específicos de clase IgG, aunque en menor proporción. En la leche existen anticuerpos IgAs específicos contra *Escherichia coli*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Salmonella*, *Shigella*, *Streptococcus pneumoniae*; virus *Polio*, *Coxsackie*, *Echo* y *Rotavirus*; y protozoarios *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*. Recientemente se han demostrado anticuerpos IgA e IgG anti-SARS-Cov-2, productor de la COVID-19. Además, se ha encontrado que en niños amamantados hay elevadas concentraciones de IgAs en la orina (25,26).

La **lactoferrina** es una glicoproteína abundante en el calostro que pertenece a la familia de la transferrina; en el intestino es parcialmente degradada y tiene efectos bacteriostáticos y bactericidas, actúa contra bacterias, virus y hongos, y bloquea la acción de citoquinas proinflamatorias (27).

La **lisozima** es una enzima con efectos contra bacterias Gram+ y, en conjunto con la lactoferrina, contra los Gram-, tiene también actividad antiviral. Durante la evolución el gen de la lisozima experimentó una duplicación que dio origen a los alelos que codifican la síntesis de la  $\alpha$ -lactalbúmina, esta proteína junto con la  $\beta$ 1-4 galactosil-transferasa conforma el complejo enzimático responsable de la síntesis de la lactosa en la leche. La lisozima, lactoferrina y xantino óxidoreductasa actúan contra *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Shigella flexneri*, *Vibrio cholerae*, adenovirus, rotavirus, citomegalovirus, herpes simple, VIH, hepatitis C, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Helicobacter pylori* y *Streptococcus pneumoniae*, *E. coli* y *rotavirus*. Además, enzimas como la ribonucleasa y las lipasas de la leche son capaces de inactivar parásitos de la familia de los protozoarios. Los antimicrobianos no proteicos incluyen lípidos como monoglicéridos, gangliósidos (GM1), ceramida, ácidos grasos poliinsaturados y ácidos grasos libres; carbohidratos como oligosacáridos, hexosaminas, hexosas y ácido siálico; proteínas de bajo peso molecular del tipo de defensinas  $\beta$ 1 y  $\alpha$ -1, -2 y -3, la quimiocina CCL28, y nucleótidos (2,28).

### Antiinflamatorios

En la leche humana hay numerosas moléculas con acción antiinflamatoria, entre ellas IgAs; citoquinas como IL-10 y TGF- $\beta$  ambas reguladoras de la respuesta inmunitaria, IL-7 que atrae linfocitos T  $\gamma/\delta$  hacia el intestino, y estos linfocitos median una respuesta inmune con escasa inflamación, IL-1 $\beta$ R y TNF $\alpha$ R son receptores solubles que se unen a los receptores de IL-1 y TNF y evitan el enlace con sus IL-1 y TNF $\alpha$ , lo que impide una intensa respuesta proinflamatoria; el factor de crecimiento del endotelio vascular; las prostaglandinas E2 y F2 $\alpha$ , que son inhibidoras de enzimas secretadas por los neutrófilos; vitaminas como el  $\beta$ -caroteno,  $\alpha$ -tocoferol y ascorbato, y otras moléculas como el ácido úrico, cortisol, lactoferrina y  $\alpha$ -lactalbúmina, estas son en general potentes antioxidantes, capaces de inhibir el complemento y de bloquear la síntesis de interleucinas al actuar sobre NF- $\kappa$ B en el núcleo celular y, por ende, en la regulación de la respuesta inflamatoria. La molécula CD59 o protectina está en elevadas concentraciones en el calostro y leche madura, protege a las células autólogas del efecto lítico del complemento; las cadenas de oligosacáridos libres reaccionan con moléculas de adhesión de los neutrófilos y contribuyen a modular la respuesta inmunitaria en el recién nacido (28).

### Inmunomoduladores

En esta categoría se encuentran las citoquinas, el microbioma y los microARNs, de su efecto regulador parecen depender, en gran medida, los beneficios de largo plazo de la lactancia exclusiva, durante seis meses, y prolongada hasta los 2 años.

Las **citoquinas** son glicoproteínas de bajo peso molecular, que orquestan la actividad del SI con otras células y tejidos, entre ellas están las interleucinas IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN  $\gamma$  y TNF $\alpha$ ; las quimiocinas Rantes, MIP-1, CCL28, los factores de crecimiento EGF (factor estimulador de la proliferación y maduración celular), VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), HB-EGF (factor de crecimiento epidérmico), NGF (factor de crecimiento neural), IGFs (factores de crecimiento parecidos a la insulina tipo I y II,) GMSF (factor de crecimiento de granulocitos

y macrófagos), y TGF- $\beta$ 1 y 2; los anticuerpos antiidiotipo anti IgAs, encargados de modular la diferenciación de células epiteliales y la respuesta inmunitaria en la mucosa intestinal. El TGF $\beta$  induce el cambio de isotipo de IgM a IgA en los linfocitos B de la mucosa intestinal (29,30).

Las **hormonas** prolactina y eritropoyetina tienen efecto sobre la inmunovigilancia, la inmunidad celular y la mitogénesis. Las hormonas adipoquinas: adiponectina y leptina son inmunomoduladoras de la inflamación intestinal y están implicadas en el metabolismo y regulación de peso del infante (31).

### Microbioma de la leche humana: prebióticos y probióticos

#### Prebióticos

Los prebióticos de la leche humana son oligosacáridos o glicanos complejos que tienen estructuras químicas comunes y diversidad estructural, su función principal es nutrir a las bacterias probióticas que forman la microbiota. Son producidos por las células epiteliales, solo en la GM y únicamente durante la lactancia, no son digeribles, resisten el pH ácido del estómago, el efecto de las sales biliares y la degradación por enzimas digestivas; no tienen funciones nutritivas en el hospedero, su concentración en el calostro es de 20-25 ng/L para descender en la leche madura a 5-10 ng/L, constituyen el tercer componente más abundante, después de la lactosa y los lípidos. Están formados por 5 moléculas de monosacáridos: D glucosa (Glc3), D galactosa (Gal), N-acetilglucosamina (NAcGlc), L-fucosa y ácido siálico. La combinación de estos monosacáridos con la lactosa origina oligosacáridos pequeños, trisacáridos como sialil-lactosa y fucosil-lactosa, para formar los glicanos de elevado peso molecular y más complejos, la lactosa es elongada hasta con 15 unidades repetidas de N-acetil-galactosamina (Galb1-3/4GlcNAc). Cabe destacar que la composición de los oligosacáridos de la leche humana es diferente a la del resto de los mamíferos, en los cuales los niveles son bajos y sólo contienen trazas de oligosacáridos complejos (20).

Los oligosacáridos actúan en la defensa indirecta por sus efectos sobre la microbiota

intestinal y el sistema de defensa, pero, también ejercen acciones directas de defensa al impedir la adherencia de los patógenos a sus receptores epiteliales en el intestino, mediante unión competitiva o modificación de la expresión. Se conoce que impiden el enlace de cepas enteropatógenas como la *Escherichia coli*, *Campilobacter jejuni*, *Vibrio cholera*, cepas de *Shigella* y *Salmonella*, y el VIH-1. Casi la totalidad de los oligosacáridos, 90 %, aparecen intactos en las heces y orina del infante, lo que refuerza el concepto de que cumplen también funciones a distancia, tal como ocurre con las vías urinarias, donde recubren el epitelio mucoso y compiten con las bacterias por los receptores (32).

### Probióticos

En condiciones normales el tracto gastrointestinal al momento del nacimiento es estéril, desde las primeras horas de vida del neonato se produce la colonización intestinal por las bacterias del microbioma materno, provenientes del canal del parto y fecal materna en el parto natural. El desarrollo apropiado de la microbiota intestinal en el infante es producto de la concurrencia de múltiples factores como el tipo de nacimiento (parto natural o cesárea), las condiciones sanitarias, la distribución geográfica de las especies bacterianas y el tipo de alimentación del neonato: lactancia materna o fórmula (33).

El desarrollo de la microbiota intestinal del infante continúa hasta aproximadamente los 24 a 36 meses de edad, etapa de la vida en que la flora del colon alcanza las características del adulto, la cual incluye un número aproximado de 500 especies de bacterias. El intestino de los mamíferos es un complejo ecosistema formado por un elevado número de bacterias que conforman la microbiota, y que conviven en homeostasis con el SI; dicho ecosistema alberga aproximadamente 100 billones de microbios. La microbiota constituida por bacterias beneficiosas no solo es tolerada, sino que es requerida por el hospedero para un mejor desarrollo y funcionamiento de su propio sistema de defensa (34).

Cada día existen más evidencias que indican que la leche humana tiene su propio microbioma, y que este tiene gran influencia en la más

saludable colonización del intestino del infante, en la maduración del sistema de defensa y en la digestión de los nutrientes. La importancia del aporte del microbioma de la leche humana se evidencia en las diferencias en la microbiota intestinal de los niños alimentados con lactancia materna o fórmula, y también en los nacidos por parto natural o cesárea (33).

Durante mucho tiempo se creyó que la leche era estéril, pero diversas investigaciones han reportado que en ella existe una comunidad de microbios, cuya composición parece modificarse bajo la influencia de factores como la genética materna y la evolución de la lactancia. Es un ecosistema complejo con una gran diversidad, que contiene más de 200 filotipos, en el se han identificado bacterias de los géneros *Weissella*, *Leuconostoc*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y *Lactococcus* en el calostro, mientras que, en la leche madura las bacterias típicas son de la cavidad oral: *Beillonella*, *Leptotrichia* y *Prebotelia*. Asimismo, se ha reportado que la leche de madres obesas contiene un microbioma diferente al de las madres con índice de masa corporal normal. En los niños con lactancia exclusiva la flora intestinal es menos diversa y predominan los *Bifidobacterium* y sus especies, *Staphylococcus* y *Streptococcus*, mientras que en los alimentados con fórmula hay más *Bacteriodes*, *Clostridium*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, y *Lachnospereae*. Se ha observado además en las heces del niño amamantado, en correlación con las de la madre, una abundancia relativa de *B. bifidum*, *B. breve*, y *B. adolescentis*, y *Lactobacillus*. El microbioma de la leche además de promover el desarrollo de la microbiota intestinal del lactante facilita la simbiosis madre-hijo (35).

Estas bacterias son bacilos que no forman esporas y tienen forma de barra, producen fermentación y están presentes en mucosas y tejidos de animales y plantas, donde existan sustratos ricos en carbohidratos.

La microbiota intestinal estimula, directa o indirectamente, la inmunidad innata, controla las respuestas inflamatorias mediante la inducción de la respuesta adaptativa y de un ambiente tolerogénico, es determinante en el desarrollo de la barrera mucosa y de su homeostasis, y en la inhibición del crecimiento de microorganismos

patógenos. Existe consenso acerca de la importancia de la microbiota intestinal en la homeostasis inmune y salud de los hospederos, por tanto, actualmente se intenta a través de intervenciones dietéticas influir sobre este ecosistema (36).

En la actualidad es indudable que se reconoce que la leche humana es el mejor ejemplo de una dieta inductora del desarrollo de la microbiota intestinal, además hay reportes que sugieren que la ausencia de lactancia exclusiva resulta en una alteración de la dicha microbiota que se traduce en la pérdida del eslabón entre el riesgo genético y los desencadenantes ambientales de procesos que pueden dar origen a las enfermedades no comunicables del adulto (37).

### MicroARNs

Los microARNs (miARNs) son cortas cadenas de ácido ribonucleico (ARN), formadas por 18 a 25 nucleótidos, se encuentran en animales, plantas y virus; intervienen en el desarrollo y metabolismo de células y tejidos. La leche humana es el fluido biológico que contiene mayor cantidad de miARNs, se han detectado 1 400 especies, su concentración varía cuando se estudian en el calostro, la leche madura, las células, los lípidos o los exosomas. Los miARNs son sintetizados en la GM, y se encuentran libres en la leche o empaquetados en los exosomas, que son vesículas membranosas de origen endocítico, y en los glóbulos de grasa. Los exosomas transportan los miARNs al intestino del infante y los protegen de las enzimas de la digestión. Los miARNs no codifican, regulan la expresión de genes en la etapa postranscripcional, y modulan procesos del ciclo celular como la proliferación, diferenciación y apoptosis. Forman parte de los inmunomoduladores del SI y cumplen funciones en la defensa y el desarrollo del infante al actuar en la proliferación y diferenciación de neutrófilos, monocitos / macrófagos, células dendríticas y linfocitos T y B (38-40).

Con el desarrollo de diversas tecnologías los humanos han tratado de reemplazar la leche materna por sucedáneos de la leche, olvidando que un producto biológico ancestral que ha requerido millones de años para su desarrollo es prácticamente insustituible (2).

Resultados de investigaciones con las nuevas tecnologías ómicas, como la genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica para estudiar genes, ARNm, proteínas y metabolitos, refuerzan el concepto de que la leche humana es un sofisticado producto, de extrema complejidad, diseñado para intervenir activamente en el desarrollo y salud de cada pareja madre/hijo, y sugieren que contiene un proteoma personalizado capaz de cubrir activamente las necesidades cambiantes del infante (6).

Los miles de componentes de la leche humana, algunos presentes desde épocas ancestrales cumplen funciones de extraordinaria importancia en el desarrollo no solo del SI, sino de órganos y sistemas, y en la salud emocional del individuo. Los mensajes de salud pública a la luz de los conocimientos actuales deben enfatizar y facilitar la lactancia exclusiva durante seis meses y prolongada hasta los dos años, pues la nutrición de los recién nacidos y lactantes tiene extraordinaria importancia para la salud del infante, del adulto de la de la sociedad.

### REFERENCIAS

1. OMS/UNICEF. Estrategia mundial para la alimentación del lactante y del niño pequeño [Internet]. Ginebra; 2003. Available from: [https://www.who.int/nutrition/publications/gs\\_infant\\_feeding\\_text\\_spa.pdf](https://www.who.int/nutrition/publications/gs_infant_feeding_text_spa.pdf)
2. Mora de Orta S, Ramírez de Materán M, Bethencourt S. El sistema inmunitario de la leche humana. In: Leche humana un sistema inmunitario. Valencia: Universidad de Carabobo; 2016.p.74-98.
3. Hu Y, Chen Y, Liu S, Jiang F, Wu M, Yan C, et al. Breastfeeding duration modified the effects of neonatal and familial risk factors on childhood asthma and allergy: A population-based study. *Respir Res.* 2021;22(1):41.
4. Bardanzellu F, Fanos V, Reali A. “Omics” in human colostrum and mature milk: Looking to old data with new eyes. *Nutrients.* 2017;9(8):E843.
5. Ganai-Vonarburg SC, Hornef MW, Macpherson AJ. Microbial-host molecular exchange and its functional consequences in early mammalian life. *Science.* 2020;368(6491):604-607.
6. Zhu J, Dingess KA, Mank M, Stahl B, Heck AJR. Personalized profiling reveals donor- and lactation-specific trends in the human milk proteome and peptidome. *J Nutr.* 2021;151(4):826-839.

7. Rodríguez JM, Fernández L, Verhasselt V. The gut-breast axis: programming health for life. *Nutrients*. 2021;13(2):606.
8. Oftedal OT. The evolution of milk secretion and its ancient origins. *Anim Int J Anim Biosci*. 2012;6(3):355-368.
9. Cacho NT, Lawrence RM. Innate Immunity and breast milk. *Front Immunol*. 2017;8:584.
10. Olin A, Henckel E, Chen Y, Lakshmikanth T, Pou C, Mikes J, et al. Stereotypic Immune System Development in Newborn Children. *Cell*. 2018;174(5):1277-1292.e14.
11. Tesini B. Sepsis neonatal (sepsis neonatorum) [Internet]. University of Rochester; 2020. Available from: <https://www.msmanuals.com/es/professional/pediatr%C3%ADa/infecciones-en-reci%C3%A9n-nacidos/sepsis-neonatal>
12. Kalbermatter C, Fernandez Trigo N, Christensen S, Ganal-Vonarburg SC. Maternal Microbiota, Early Life Colonization and Breast Milk Drive Immune Development in the Newborn. *Front Immunol*. 2021;12:683022.
13. Goldman AS. The immune system in human milk and the developing infant. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med*. 2007;2(4):195-204.
14. Zhang X, Zhivaki D, Lo-Man R. Unique aspects of the perinatal immune system. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(8):495-507.
15. Semmes EC, Chen J-L, Goswami R, Burt TD, Permar SR, Fouda GG. Understanding early-life adaptive immunity to guide interventions for pediatric health. *Front Immunol*. 2020;11:595297.
16. Molès J-P, Tuailon E, Kankasa C, Bedin A-S, Nagot N, Marchant A, et al. Breastmilk cell trafficking induces microchimerism-mediated immune system maturation in the infant. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(2):133-143.
17. Mora de Orta S, Corado J. Sistema inmunitario de piel y mucosas. In: *Inmunología actual*. Valencia: Universidad de Carabobo; 2003.p.255-284.
18. Brandtzaeg P. Secretory IgA: Designed for antimicrobial defense. *Front Immunol*. 2013;4:222.
19. Mestecky J. The mammary gland as an integral component of the common mucosal immune system. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2020;94:27-37.
20. Carr LE, Virmani MD, Rosa F, Munblit D, Matazel KS, Elolimy AA, et al. Role of Human Milk Bioactives on Infants' Gut and Immune Health. *Front Immunol*. 2021;12:604080.
21. Rio-Aíge K, Azagra-Boronat I, Castell M, Selma-Royo M, Collado MC, Rodríguez-Lagunas MJ, et al. The breast milk immunoglobulinome. *Nutrients*. 2021;13(6):1810.
22. Trend S, de Jong E, Lloyd ML, Kok CH, Richmond P, Doherty DA, et al. Leukocyte populations in human preterm and term breast milk identified by multicolor flow cytometry. *PloS One*. 2015;10(8):e0135580.
23. Witkowska-Zimny M, Kaminska-El-Hassan E. Cells of human breast milk. *Cell Mol Biol Lett*. 2017;22:11.
24. Brenmoehl J, Ohde D, Wirthgen E, Hoeflich A. Cytokines in milk and the role of TGF-beta. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(1):47-56.
25. Guo J, Ren C, Han X, Huang W, You Y, Zhan J. Role of IgA in the early-life establishment of the gut microbiota and immunity: Implications for constructing a healthy start. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-21.
26. Pace RM, Williams JE, Järvinen KM, Belfort MB, Pace CDW, Lackey KA, et al. Characterization of SARS-CoV-2 RNA, Antibodies, and Neutralizing Capacity in Milk Produced by Women with COVID-19. *mBio*. 2021;12(1):e03192-20.
27. Albenzio M, Santillo A, Stolfi I, Manzoni P, Iliceto A, Rinaldi M, et al. Lactoferrin levels in human milk after preterm and term delivery. *Am J Perinatol*. 2016;33(11):1085-1089.
28. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: Nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(1):49-74.
29. Tlaskalová-Hogenová H, Kverka M, Hrdý J. Immunomodulatory components of human colostrum and milk. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2020;94:38-47.
30. Palmeira P, Carneiro-Sampaio M. Immunology of breast milk. *Rev Assoc Medica Bras* 1992. 2016;62(6):584-593.
31. Verzura J, Cortez D, Fernández M, Díaz A, Barrios A, Rodríguez A, et al. Leptina en leche madura y suero de madres con lactancia exclusiva y su relación con las medidas antropométricas de sus lactantes. *Investig Clínica*. 2019;60(2):141-152.
32. Bode L. Human milk oligosaccharides: Next-generation functions and questions. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2019;90:191-201.
33. Zimmermann P, Curtis N. Breast milk microbiota: A review of the factors that influence composition. *J Infect*. 2020;81(1):17-47.
34. Mesa MD, Loureiro B, Iglesia I, Fernandez Gonzalez S, Llurba Olivé E, García Algar O, et al. The evolving microbiome from pregnancy to early infancy: A comprehensive review. *Nutrients*. 2020;12(1):E133.
35. Lawson MAE, O'Neill IJ, Kujawska M, Gowrinadh Javvadi S, Wijeyesekera A, Flegg Z, et al. Breast milk-derived human milk oligosaccharides promote Bifidobacterium interactions within a single ecosystem. *ISME J*. 2020;14(2):635-648.
36. Rousseaux A, Brosseau C, Le Gall S, Piloquet H, Barbarot S, Bodinier M. Human milk oligosaccharides: Their effects on the host and their potential as

- therapeutic agents. *Front Immunol.* 2021;12:680911.
37. Shenker NS, Perdonés-Montero A, Burke A, Stickland S, McDonald JAK, Alexander-Hardiman K, et al. Metabolomic and metataxonomic fingerprinting of human milk suggests compositional stability over a natural term of breastfeeding to 24 months. *Nutrients.* 2020;12(11):E3450.
38. Alsaweed M, Lai CT, Hartmann PE, Geddes DT, Kakulas F. Human milk miRNAs primarily originate from the mammary gland resulting in unique miRNA profiles of fractionated milk. *Sci Rep.* 2016;6:20680.
39. Kim SY, Yi DY. Components of human breast milk: From macronutrient to microbiome and microRNA. *Clin Exp Pediatr.* 2020;63(8):301-309.
40. Yu H-R, Huang L-H, Li S-C. Roles of microRNA in the immature immune system of neonates. *Cancer Lett.* 2018;433:99-106.