

### **Mucho mejor juntos : Pre y Probióticos para reforzar el microbioma intestinal infantil y la maduración inmunológica**

Florac De Bruyn,<sup>1</sup> Norbert Sprenger, <sup>2</sup> & Hanne L.P.

1. Food Biotechnology Group, Nestlé Research & Development, Société des Produits Nestlé SA, Konolfingen, Switzerland.

2. Nestlé Institute of Health Sciences, Nestlé Research, Société des Produits Nestlé SA, Lausanne, Switzerland.

#### **Mensajes claves:**

- La leche humana, rica en HMOs refuerza el microbioma en las primeras etapas de la vida y el desarrollo del sistema inmunológico.
- Algunas especies de *Bifidobacterium* en especial *B. Infantis* están equipadas particularmente para utilizar los HMOs y ayudar a equilibrar el sistema inmunológico.
- Los HMOs y *B. Infantis* pueden trabajar juntos y potenciar sus efectos benéficos entre sí.

Las primeras etapas de la vida son una época crucial en el desarrollo de 1 lactante : durante este período se desarrollan el microbioma y el sistema inmunológico. La maduración y la trayectoria del entrenamiento de ambos es clave pues sientan las bases de una buena salud para la vida futura. Los estudios han demostrado que la leche humana con su diversidad y abundancia únicas de oligosacáridos de la leche

humana (HMOs) es la nutrición ideal para respaldar el desarrollo del microbioma y el sistema inmunológico, 1 y por lo tanto se recomienda como el alimento exclusivo para lactantes en desarrollo hasta los 6 meses de vida. Debido a que las enzimas digestivas del lactante no digieren los HMOs se mantienen disponibles como "primeras fibras" (prebióticos) para los primeros microbios que colonizan el intestino.

Durante estos primeros meses de amamantamiento exclusivo, la sucesión de los grupos microbianos iniciales rápidamente percibe un florecimiento y el dominio de distintas especies de *Bifidobacterium* hasta que la introducción de alimentos complementarios con la ingesta de leche humana concomitante produce una mayor diversificación microbiana progresiva y maduración del microbioma.

Este dominio de especies de *Bifidobacterium* durante las primeras etapas de vida es importante para una buena salud a largo plazo como lo demuestran las asociaciones de los disruptores del microbioma que perturban el dominio *bifidobacteriano*, como los antibióticos al nacimiento por cesárea y los riesgos posteriores de sufrir alergias. Sin embargo no todas las especies y cepas de *Bifidobacterium* son iguales. La diversidad en su conformación genética produce estructuras comunitarias variables con una actividad metabólica variada y perfiles metabólicos relacionados con la salud. 2

Uno de los principales ejes impulsores es la presencia de genes que utilizan HMOs específicos en estas *bifidobacterias*. 3

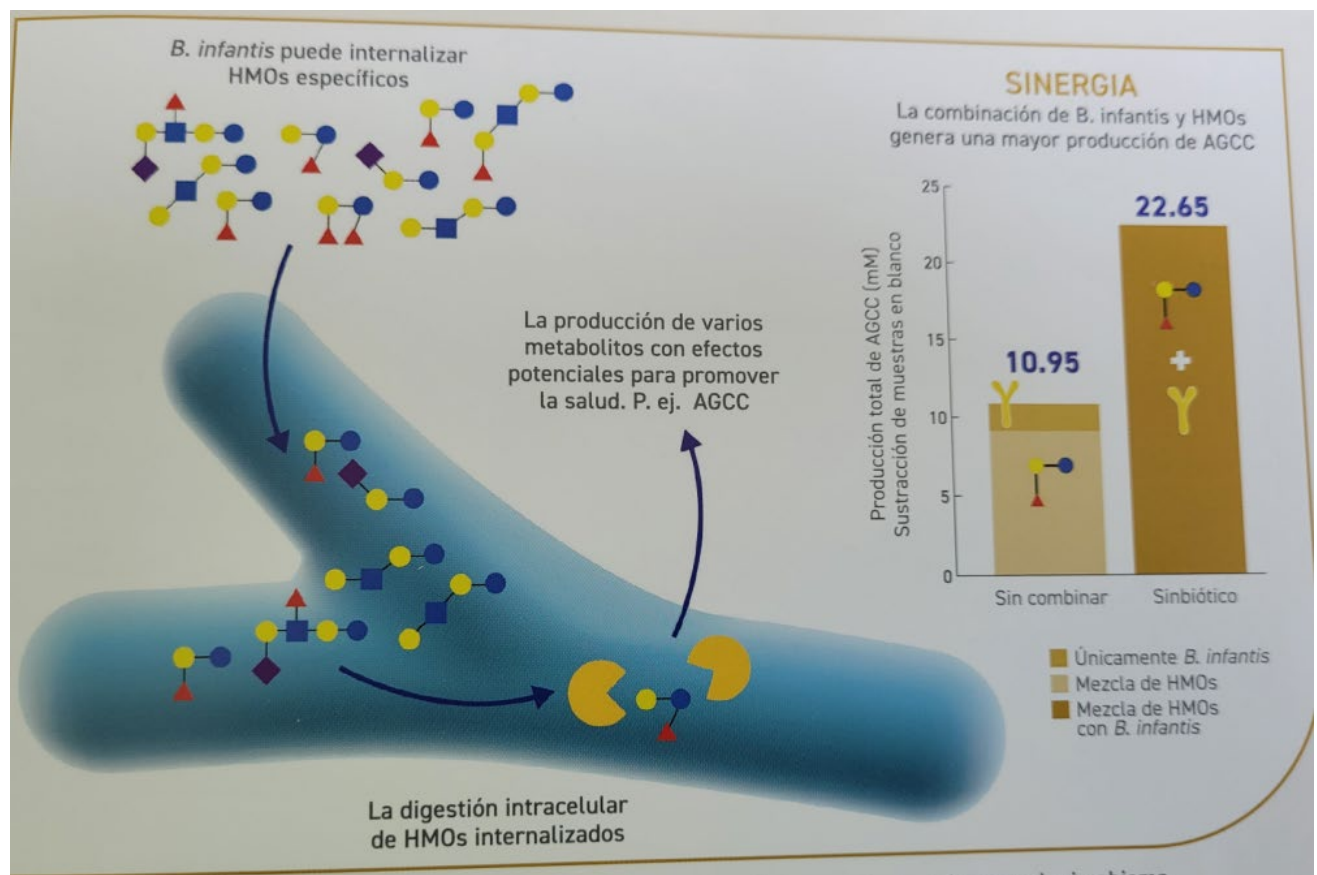
De modo interesante no todas las especies de *bifidobacterium* de tipo infantil son iguales capaces de usar los HMOs y en consecuencia dirigir distintas estructuras comunitarias microbianas. Durante el amamantamiento hay un cambio en la composición de los HMOs de la leche humana, lo cual también da como resultado el florecimiento de distintas cepas de *bifidobacterias* durante los primeros meses de vida.

En particular, los lactantes de geografías industrializadas en comparación con los de geografías no industrializadas o en vías de desarrollo -muestran una menor prevalencia de grupos con capacidad para utilizar HMOs y especies de *Bifidobacterium* como *B. longum* subespecie *infantis* (*B. infantis*) conocida por estar particularmente bien equipada para utilizar los HMOs. 3-4

En cuanto a la utilización de los HMOs, *B. infantis* y otras bacterias intestinales pueden producir metabolitos que ayudan a mantener la salud intestinal como el acetato y el ácido indol-3-acético. 5 Ambos compuestos contribuyen a un microbioma intestinal equilibrado y mejoran la respuesta inmunológica.

El acetato es un ácido graso de cadena corta (AGCC) que actúa como una fuente de energía para las células intestinales, lo cual refuerza su crecimiento y funcionamiento e incluso pueden metabolizar otros miembros del microbioma intestinal.

El indoleacetato exhibe propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, promueve la integridad de la barrera intestinal y reduce la inflamación. Todos estos procesos esenciales ocurren en el intestino infantil en maduración por lo tanto, contribuyen a la salud digestiva general y el bienestar a largo plazo.



**Figura 1.- Son mucho mejores juntos: como B. Infantis utiliza los HMOs y como en conjunto refuerzan el microbioma y la maduración inmunológica.**

**B. Infantis puede ocupar HMOs específicos del conjunto diverso de HMOs presentes en la leche humana. Una vez internalizadas las enzimas específicas que produce B Infantis digieren los HMOs internalizados. Esto da como resultado la formación y liberación de varios metabolitos con propiedades que promueven la salud para el lactante. Datos de un modelo básico de investigación muestran que la combinación de B. Infantis (probiótico) y una mezcla de HMOs (prebiótico) tiene un efecto sinérgico en la formación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) totales al combinar los probióticos y prebióticos en comparación con su efecto individual (De Bruyn et al, resultados no publicados)**

Tanto B. Infantis como los HMOs ejercen efectos positivos profundos en el microbioma intestinal infantil. Debido a que B. Infantis puede metabolizar con eficiencia distintos HMOs presentes en la leche humana, su crecimiento y propiedades benéficas se promueven en el intestino de los lactantes amamantados. Nosotros calificamos de simbiótica la relación entre B. Infantis (probiótico) y los HMOs (prebiótico) lo cual indica que el efecto combinado de los dos trabajando juntos produce un mayor efecto que la suma de sus contribuciones individuales. Se espera que el efecto sinérgico entre B. Infantis y los HMOs contribuya de la forma más eficiente a un microbioma intestinal equilibrado y una maduración del sistema inmunológico.

Esta relación única en su tipo entre B. Infantis y los HMOs enfatiza la importancia del amamantamiento y de las cepas microbianas específicas para la edad en la salud intestinal infantil.

La trayectoria de la maduración intestinal en lactantes ha demostrado desempeñar un papel crucial en el desarrollo de un microbioma estable y resiliente. El dominio de las bifidobacterias en las primeras etapas de vida, nutrido por los HMOs en la leche humana, es una parte clave de esta trayectoria. Se ha asociado una diversificación y una maduración demasiado rápidas del microbioma del lactante con un mayor riesgo de trastornos de salud en las primeras y posteriores etapas de la vida. En la actualidad, las iniciativas de investigación se enfocan en comprender más la sinergia entre las bacterias benéficas, como las especies *Bifidobacterium* y los HMOs para llevarlos a lactantes que no tienen acceso a la leche humana como una fuente de "primeras fibras".

## Referencias

1. Henrick BM y Cols. Bifidobacteria - mediated immune system imprinting early in life, *Ceac.* 2021Jul 22; 184 (15) : 3884-98e11.
  2. Matzuki T y Cols. A key genetic factor for fucosyllactose utilization affects infant gut microbiota development. *Nat Commun.* 2016Jun 24; , 7:11939
  3. Otm MR y Cols. Robust variation in infant gut microbiome assembly across a spectrum of lifestyles. *Science.* 2022 Jun 10 ; 376(6598): 1220-23
  4. Vatanen T y Vols. A distinct clade of bifidobacterium longum in the gut of Bangladesi children thrives during weaning, *Cell.* 2022 Nov 10; 185 (23) 4280- 97 e12.
  5. Laursen MF y Cols. Bifidobacterium species associated with breastfeeding produce aromatic lactic acids in the infant gut. *Nat Microbiol.* 2021 Nov , 6 (11) : 1367-82.
-