



REAL ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA

Discurso de ingreso como
Académica Correspondiente

**LA LECHE MATERNA:
EL MEJOR EJEMPLO DE
ALIMENTO FUNCIONAL**

Dra. Dña. Cristina Asunción Fente Sampayo

Discurso de presentación por el Académico de Número
Ilmo. Dr. D. Alberto Cepeda Sáez



Santiago de Compostela
30 de marzo de 2022



REAL ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA

Discurso de ingreso como
Académica Correspondiente

LA LECHE MATERNA: EL MEJOR EJEMPLO DE ALIMENTO FUNCIONAL

Dra. Dña. Cristina Asunción Fente Sampayo

Discurso de presentación por el Académico de Número

Ilmo. Dr. D. Alberto Cepeda Sáez



Santiago de Compostela
30 de marzo de 2022

© Cristina Asunción Fente Sampayo y Real Academia de Farmacia de Galicia
Imprime y edita: NINO-Centro de Impresión Digital
Rosalía de Castro, 58
Santiago de Compostela
Maquetación: Miguel A. Suárez
ISBN: 978-84-124643-4-4
Depósito Legal: C 2250-2021

Dedicado a mi familia,
a la memoria de mi padre.

ÍNDICE

DISCURSO DE PRESENTACIÓN.....	11
PRÓLOGO.....	19
1. INTRODUCCIÓN.....	23
2. SÍNTESIS DE LA LECHE MATERNA.....	27
3. COMPONENTES NUTRICIONALES DE LA LECHE MATERNA.....	31
4. COMPONENTES FUNCIONALES EN LA LECHE MATERNA Y SUS APLICACIONES.....	39
4.1. EL GLÓBULO GRASO DE LA LECHE MATERNA.....	40
4.1.1. Estructura funcional del glóbulo graso de la leche materna ..	40
4.1.2. Lípidos de la membrana del glóbulo graso ..	44
4.1.3. Proteínas de la membrana del glóbulo graso.....	46
4.1.4. Lípidos del núcleo del glóbulo graso ..	47
4.2. OLIGOSACÁRIDOS DE LA LECHE MATERNA ..	56
4.3. COMPUESTOS NITROGENADOS ..	67
4.3.1. Compuestos no proteicos.....	67
4.3.1.1. Aminoácidos libres (FAAs).....	67
4.3.1.2. Taurina ..	70
4.3.1.3. Carnitina.....	71
4.3.2. Proteínas.....	72
4.3.2.1. Caseínas.....	73
4.3.2.2. Proteínas séricas.....	75
4.3.2.2.1. <i>a</i> -lactoalbumina ..	76
4.3.2.2.2. <i>Lactoferrina</i>	78
4.3.2.2.3. <i>Lisoζima</i>	82
4.3.2.2.4. <i>Inmunoglobulina A secretora de la leche humana</i>	82
4.3.2.2.5. <i>Osteopontina</i>	83
4.4. FACTORES DE CRECIMIENTO.....	86
4.5. EXOSOMAS.....	89
4.6. MICROORGANISMOS ..	91
5. UN FUTURO ALENTADOR.....	101
6. BIBLIOGRAFÍA ..	105

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Sección transversal representativa de la anatomía del pecho.....	28
Figura 2. Vías de llegada de los componentes de la leche en la célula epitelial secretora	31
Figura 3. Representación gráfica comparativa de las diferencias en la composición nutricional entre el calostro y la leche materna madura	34
Figura 4. Representación gráfica de la ruta de la secreción del glóbulo de grasa de la leche.....	40
Figura 5. Representación esquemática del glóbulo de grasa de la leche materna.....	41
Figura 6. Estructura del glóbulo graso en la leche materna, en las fórmulas infantiles clásicas y en la nueva fórmula Nuturis®.....	42
Figura 7. Diagrama del aislamiento industrial de la membrana del glóbulo graso de la leche bovina para su utilización en la formulación de las leches infantiles	44
Figura 8. Representación esquemática de algunas de las principales proteínas de la membrana del glóbulo de grasa de la leche	47
Figura 9. Diagrama de dispersión de los dos primeros componentes del análisis de componentes principales (PCA) de perfiles de ácidos grasos de la leche materna en distintos países	49
Figura 10. Representación esquemática del significado de la posición b del ácido palmítico en el triglicérido en la mejora de la absorción de la grasa y minerales.....	50
Figura 11. Contenido de ácido linoleico (C18: 2 w-6, círculos negros) y ácido alfa linolénico (C18: 3 w-3, círculos abiertos) en la leche materna madura de mujeres estadounidenses.....	51
Figura 12. Ruta bioquímica de los ácidos grasos de la serie w-6 y w-3.....	52
Figura 13. Potenciales mecanismos por los que los oligosacáridos de la leche humana pueden proteger al niño pequeño.....	56
Figura 14. Estructura básica de los oligosacáridos de la leche materna (HMOs).....	57
Figura 15. Clasificación de la leche materna en función de la fucosilación de oligosacáridos de la leche humana codificada por la expresión de los genes del grupo sanguíneo <i>secretor</i> (<i>Se</i>) y de <i>Lewis</i> (<i>Le</i>)	59
Figura 16. Efectos beneficiosos de los oligosacáridos de la leche materna.....	61

Figura 17. Evidencias de la variación circadiana de algunos de los componentes de la leche humana	69
Figura 18. Funciones de algunas de las proteínas bioactivas de la leche materna	73
Figura 19. Posibles funciones farmacológicas de la lactoferrina de la leche humana.	78
Figura 20. Diagrama de preparación de nanoconjugados de lactoferrina-docetaxel-celastrol.....	81
Figura 21. Transferencia de factores de crecimiento con la leche materna y sus efectos tróficos en el crecimiento y maduración de los órganos y sistemas del niño.....	87
Figura 22. Biogénesis del exosoma: primero, se forman endosomas multivesiculares.....	90
Figura 23. Origen de los microorganismos que podemos encontrar en la leche materna	92
Figura 24. Factores que influirán en la diversidad de los microorganismos.	94
Figura 25. Difusión de <i>Clostridium perfringens</i> y <i>Clostridium difficile</i> con dos cepas aisladas de leche materna que muestran actividad antimicrobiana	96
Figura 26. Madre amamantando	103
Figura 27. Estratificación de la fórmula infantil: situación actual y cambios sugeridos	104

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Efectos sobre la salud de los componentes lipídicos de la leche materna utilizados en la mejora de fórmulas infantiles o de suplementos alimentarios, resumen de evidencias	54
Tabla 2. Efectos sobre la salud de los oligosacáridos de la leche materna utilizados en la mejora de fórmulas infantiles y suplementos nutricionales, resumen de evidencias.....	66
Tabla 3. Efectos sobre la salud de los componentes nitrogenados de la leche materna utilizados en la mejora de fórmulas infantiles, suplementos alimentarios, nutraceuticos y preparados farmacéuticos. Resumen de evidencias.....	84
Tabla 4. Efectos sobre la salud de cepas microbianas procedentes de la leche humana en la mejora de fórmulas infantiles y preparados farmacéuticos. resumen de evidencias	99

ABREVIATURAS

AA	Aminoacid
ADPH	Adidophilin
AEP	Asociación Española de Pediatría
ALA	α -Linolenic Acid
BTN	Butyrophilin
CST	Celastrol
DTX-CST	Docetaxel
ECA	Enzima Convertidora De Angiotensina
EFSA	Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria
FA	Fat Acid
FAA	Free aminoacid
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
FOS	Fructooligosacáridos
GF	Growth Factors
GOS	Galactooligosacáridos
GRAS	Generally Recognized As Safe
HAMLET	Human \square -Lactoalbumin Made Lethal to Tumor Cells
HBC	Hyperimmune Bovine Calostrum
HMO	Human Milk Oligosaccharides
IgAs	Inmunoglobulina A Secretora
IGF-I	Insulin-Like Growth Factor
LA	Linoleic Acid
LC-PUFA	Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids
LHICA	Laboratorio de Higiene, Inspección y Control de Alimentos
LM	Lactancia Materna
MFG	Milk Fat Globule
MFGM	Milk Fat Globule Membrane
MUC1	Mucine 1
MUFA	Monounsaturated Fatty Acids
NEC	Necrotizing Enterocolitis
OMS	Organización Mundial de la Salud
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acids
SMFA	Short- And Medium-Chain Fatty Acids
TAG	Triacilgliceroles
TGF- β	Transforming Growth Factor Beta
TLR	Receptores Tipo Toll
UNICEF	United Nations International Children's Emergency Fund
XDH/XO	Xanthine Dehydrogenase/Oxidase

DISCURSO DE PRESENTACIÓN
POR EL ACADÉMICO DE NÚMERO
ILMO. DR. D. ALBERTO CEPEDA SÁEZ
PARA EL INGRESO DE LA
DRA. CRISTINA ASUNCIÓN FENTE SAMPAYO
COMO ACADÉMICA CORRESPONDIENTE DE LA
REAL ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA.

Ilustrísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Farmacia de Galicia, Ilustrísimos Sres. Académicos, autoridades, señoras y señores:

Quiero que mis primeras palabras sean de agradecimiento a la Real Academia de Farmacia de Galicia, a través de su Junta de Gobierno, por haberme otorgado el encargo de hacer el discurso de presentación de la nueva académica correspondiente.

Es un honor para mi presentar a la Dra. Cristina Asunción Fente Sampayo, Cris para nosotros, por muchos motivos tanto personales como profesionales. No en vano, a lo largo de estos últimos 30 años, hemos recorrido muchos caminos juntos y, todavía hoy, algunos de ellos faltan por completar, como es el llegar a lo más alto de su carrera universitaria. Inició este camino cuando se integró en mi grupo de investigación, en Lugo, por aquellos años un campus por hacer y con un futuro incierto. Pero las inquietudes y esfuerzos personales de todos aquellos que recalamos en el mismo, entre los que incluyo a la

Dra. Fente, dieron su fruto, tanto a nivel docente como en el campo de la investigación, y hoy en día el Campus de Lugo se va consolidando en un campus de Excelencia: el Campus Terra. Por otro lado, en el 2009, iniciamos juntos la compatibilidad de la carrera universitaria con la titularidad de las nuevas farmacias que nos fueron concedidas a ambos por concurso público de méritos. Como titular de farmacia ha desarrollado una manera de hacer farmacia comunitaria aportando valor a este sector, influenciada por su visión académica y, como no podría ser de otra manera, con rigor y trabajo bien hecho, tal y como lo demuestran las diferentes actividades desarrolladas por la candidata y que más adelante comentaré. Por lo tanto, se trata de una farmacéutica que conoce bien las diferentes facetas de la profesión farmacéutica y que ha sabido mezclarlas sabiamente para conseguir un resultado profesional único y socialmente muy valorable.

Cristina, nació en Chantada, el 5 de agosto de 1966. Estudió en el instituto de Chantada y se licenció en farmacia en la USC con su promoción 1984-1989. Antes de acabar la licenciatura, en 5º de carrera, se acercó a la nutrición y a la bromatología con su tesina de Licenciatura realizada bajo la dirección del profesor Dr. Jesús Simal y la profesora Dra. Julia Hernández. En septiembre de ese mismo año se fue a Valencia donde cursó el Master en Ciencia e Ingeniería de Alimentos en la Universidad Politécnica de Valencia. Su tesis de master: "Caracterización de cepas de *Campylobacter* por métodos bioquímicos y fenotípicos" fue su primer contacto con la microbiología alimentaria. Antes de volver a Galicia se hizo especialista universitaria en Grasas y Aceites (en el Instituto de la Grasa de

Sevilla), en Enología (con las prácticas en la Estación Enológica de Requena) y en Industrias Lácteas.

En septiembre de 1991, el profesor Simal me presentó a Cristina y me pidió ser su director de tesis doctoral. Retomó entonces su andadura en la USC, como becaria de tercer ciclo y predoctoral, hasta la lectura de su tesis doctoral sobre la contaminación fúngica en quesos gallegos de pasta blanda. Fue becaria postdoctoral en el Laboratoire de Chimie Analytique de la Université de Paris-Sud y disfrutó de una ayuda de apoyo a la actualización del profesorado universitario para la mejora de la calidad del sistema universitario gallego con el profesor Silva en el Anderson Cancer Center de la University of Texas, en EE.UU.

Su carrera docente comenzó en la facultad de Farmacia, cubriendo una baja maternal, y continuó en la facultad de Veterinaria y en la facultad de Ciencias del campus de Lugo como Profesora Asociada, Ayudante LRU, Profesora Titular interina y, desde 2002, como Titular de Universidad. Desde el año 2012 cuenta con la acreditación Aneca para Catedrática de Universidad, tiene 5 quinquenios de docencia y 4 sexenios de investigación, además de los complementos gallegos de excelencia curricular.

A lo largo de estos años, los docentes del área de Nutrición y Bromatología en el campus de Lugo hemos tenido que adaptarnos, no sin esfuerzo por nuestra parte, a las diferentes titulaciones en las que participamos. Por ello, en su curriculum docente figuran asignaturas tan dispares como Industrias Conserveras y Extractivas o Industrias Fermentativas (de la titula-

ción en Ingeniería en Industrias Agrarias y Alimentarias), Tecnología de los Alimentos e Higiene e Inspección de Alimentos (troncales en la licenciatura de Veterinaria), Inspección y Control de Residuos en las Industrias da Carne (optativa en la licenciatura de Veterinaria), Bromatología y Nutrición Humana (de la licenciatura en Tecnología de los Alimentos), Nutrición Humana, Valoración del Estado Nutricional, Nutrición en el Ciclo Vital y en la Actividad Física o Soporte Nutricional Avanzado, del nuevo grado de Nutrición y Dietética. Como parte de su actividad docente e investigadora, ha dirigido 8 tesis doctorales y más de 100 tesinas, trabajos de fin de grado o de fin de master.

De su carrera investigadora, desarrollada de forma ininterrumpida en el Laboratorio de Higiene, Inspección y Control Alimentario (LHICA), me gustaría destacar su participación directa en más de una treintena de proyectos de investigación de convocatorias competitivas internacionales, nacionales y autonómicas. A esto hay que añadir los numerosísimos contratos de investigación con entidades públicas y privadas. En este sentido, es de destacar su labor, como responsable del área de Fisicoquímica del LHICA, en el diseño y en la puesta a punto de los métodos analíticos de análisis de residuos de sustancias medicamentosas en el Programa de Control de Ternera Gallega y en la acreditación del LHICA como laboratorio de ensayos por parte de ENAC. Vinculado directamente con su actividad en I+D+i, es coautora de cuatro patentes de investigación. Entre los premios recibidos, mencionar el Premio a la Iniciativa Empresarial por el trabajo: “Elaboración de

materiales de referencia de sustancias empleadas en el engorde ilegal del ganado”, de la Fundación CEL.

Ha presentado un número muy importante de trabajos en muchos congresos internacionales y nacionales. Además de ser miembro de los comités organizadores de congresos como el International Symposium on Luminescence Spectrometry and Detection Techniques in Biomedical, Environmental and Food Analysis, que tuvo lugar en Lugo en 2006.

Es coautora de más de 100 artículos de investigación en prestigiosas revistas internacionales del Science Citation Index (SCI), con más de 2000 citas de otros autores, lo que se traduce en un factor H de 28. A estos trabajos hay que añadir un número muy importante de publicaciones en revistas nacionales de la especialidad. Es editora y coautora de más de 20 libros y capítulos de libros de contenido científico, algunos de ellos internacionales. Ha colaborado y colabora con otros grupos de investigación a nivel internacional como la Universidad del Estado de Hidalgo y la Universidad de Guadalajara en México, la Universidad de Porto en Portugal, la Faculté de Pharmacie de la Universidad de Paris Sud Chatenay- Malabry, de Francia, o el Anderson Cancer Center de Houston, en los Estados Unidos.

Es censora de artículos científicos en muchas revistas internacionales del SCI. Fue editora invitada de números especiales como "Application of Chromatography-Based Technologies in Food Analysis" de la revista Foods y es miembro del comité editorial de revistas como Recent Advancement in Food Science and Nutrition Research o de la revista Q1, Foods.

Pertenece o ha pertenecido a varias sociedades científicas como la Sociedad Española de Cromatografía y Ciencias Afines, la American Society for Microbiology, la American Chemical Society o la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC).

En estos años ha colaborado también con la prensa, escribiendo artículos mensuales sobre alimentación en la enfermedad renal, o en otras patologías como el Alzheimer, el Lupus o la Diabetes. Estos artículos se han recogido en diversos capítulos del libro “Lugo Saúde”, editado por el periodico El Progreso.

Ha participado, como miembro o como presidenta, en las Comisiones de la Agència per a la Qualitat del Sistema Universitari de Catalunya (AQU) para la Acreditación de las titulaciones impartidas en la facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, en la facultad de Medicina de la Universidad Rovira i Virgili y en la Universitat Oberta de Catalunya. También ha sido Vocal de la Comisión de Acreditación de Especialidades Sanitarias de la Aneca.

A su curriculum docente e investigador hay que añadir su labor como Farmacéutica Titular desde el año 2009, primero en Burela y, desde 2014, en la farmacia La Salud en Lugo. Como ejemplo de su implicación en la mejora de la calidad en la indicación y el consejo farmacéutico podemos destacar el estudio sobre “Intervención farmacéutica en salud ocular: validación para empleo rutinario en farmacia comunitaria de un cuestionario “on line” de consumo de alimentos para la suplementación con luteína/zeaxantina”, que recibió el Premio

en la categoría de Indicación Farmacéutica en el VII Congreso Nacional de Farmacéuticos Comunitarios, celebrado en Zaragoza en 2016, o la elaboración de la “Primera guía clínica española para la suplementación con probióticos” para su utilización en la farmacia comunitaria y la “Guía de actuación y documento de consenso sobre el manejo de preparados con probióticos y/o prebióticos en la farmacia comunitaria de SEFAC-SEPYP”.

La alimentación infantil es un campo de gran interés en la farmacia comunitaria, que debe seguir siendo un referente en la nutrición en las primeras etapas de la vida. En los últimos años la docencia en el grado de Nutrición y la práctica profesional en la farmacia comunitaria de la que es titular, han llevado a la Dra. Fente a interesarse por el estudio de la leche materna y las oportunidades que para la mejora de la alimentación infantil supone su estudio. Fruto de este trabajo son publicaciones internacionales en revistas de alto impacto y ponencias en diferentes foros. Ese es el tema que centrará su discurso de ingreso: la funcionalidad, verdaderamente asombrosa, de la leche materna.

PRÓLOGO

Ilustrísimo Sr. Presidente, ilustrísimos Sres. Académicos, ilustrísimas Autoridades, queridos familiares e amigos:

Para min é unha alegría e un orgullo poder contar neste acto coa presenza dalgúns dos meus profesores, compañeiros de profesión, familiares e amigos, que amablemente vos achegastes hoxe á sede da Academia para compartir este solemne acto. Quero agradecer, en primeiro lugar, o Corpo de Académicos da Real Academia de Farmacia de Galicia, a honra que me fan o acollerme como Académico Correspondente nesta docta corporación. O meu especial agradecemento os profesores Dr. Jesús Simal Lozano, Dr. Alberto Cepeda Sáez e Dr. Jorge Barros Velázquez, por presentar a miña candidatura, e ao Corpo Académico, polo apoio unánime recibido. Será un privilexio poder compartir, a partir de agora, tarefas con tan ilustres Académicos, moitos deles profesores meus na Facultade de Farmacia.

Quero deixar constancia do meu agradecemento a quen me axudou e me ensinou en todas as etapas da miña formación. Empezando polo profesor Dr. Simal e a profesora Dra. Julia López Hernández, directores da miña tesina de Licenciatura. Aos profesores Dr. Alberto Cepeda Sáez e Dr. José Luis Rodríguez Otero, os meus directores de Tese Doutoral. Co profesor Alberto Cepeda estou especialmente en débeda. El acompañoume e axudoume ao longo de toda a miña andaina científica e profesional.

Non quero esquecer tampouco aos compañeiros da etapa de tese no laboratorio de Hixiene e Control de Alimentos, o LHICA, da USC, os profesores Dr. Carlos Franco e Dra. Beatriz Vázquez, aos que me une a amizade e moitas horas de traballo tanto na investigación, como en Ternera Gallega, a acreditación ENAC, a docencia nos graos de Veterinaria, Tecnoloxía dos Alimentos e na nova titulación, Nutrición e Dietética. Nos inicios da miña actividade docente tiveron a sorte de coñecer o Profesor Jorge Barros, quen fixo máis fácil, e divertida, unha etapa complicada en Tecnoloxía de Alimentos, unha área nova para min. Hoxe continuamos sendo bos amigos e sigo aprendendo moito con el. A miña actividade investigadora sempre estivo vinculada ao LHICA, e non podo deixar de citar a todos os profesores e investigadores que forman esa gran e, en termos científicos, produtiva familia: ademais do seu director, o profesor Alberto Cepeda, e dos profesores Carlos Franco, Beatriz Vázquez e José Manuel Miranda, quero mencionar especialmente a Patricia Regal, doutoranda comigo no seu día, hoxe xa profesora na área de Nutrición e Bromatoloxía. O apaixonante estudo do potencial funcional do leite materno, tema de investigación que comparto con ela, será o protagonista deste discurso. Non podo esquecerme tampouco do resto do LHICA, Chelo, Rocío, Mónica, Alexandre, Alejandra, Alicia, Rosa, Carolina, Laura e moitos outros, todos eles magníficos profesionais e amigos.

Ao longo destes anos tiveron a oportunidade de colaborar con excelentes investigadores, sen os que a miña formación e a nosa actividade científica, nunca serían igual. Quero mencionar especialmente polo que significaron na miña traxectoria, o

profesor Patrice Prognon, da Universidade de Paris Sur e a Elvio Silva, do MD Anderson Cancer Center, co que sigo colaborando.

No ano 2009 comecei a andaina noutro ámbito da profesión farmacéutica, como farmacéutica titular, primeiro en Burela e, desde hai 8 anos, en Lugo. Aínda que o mundo da farmacia comunitaria non me era alleo: crieime nunha botica e a miña nai, tamén farmacéutica, ensinoume moitas cousas. Con todo, tiven que aprender a desenvolver habilidades que eran novas para min. A comunicación co paciente, o saber escoitar, o consello informado, a dispensación activa, sen esquecer a faceta empresarial, supuxeron e supoñen un gran reto. Para afrontalo, contei con moi bos profesionais farmacéuticos adxuntos e auxiliares de farmacia. Ana, Leticia, Noelia, Manuel, Belén, moitas grazas tamén a vós. A Real Academia de Farmacia é unha institución que constitúe un nexo entre a universidade e a profesión farmacéutica, espero que a miña experiencia en ambas áreas poida, humildemente, ser de utilidade.

Finalmente, quero mencionar aos meus pais, profesionais sanitarios os dous, que fixeron que este fose tamén o ámbito profesional meu e dos meus irmáns, Belén e Ramón, e incluso da maioría dos seus netos. As miñas últimas verbas neste prólogo son para Pedro. Grazas, por axudarme sempre e de forma incondicional na media vida que levamos xuntos. E para Cristina e Pedro: sodes uns fillos maravillosos e o mellor que me pasou na vida. Só son feliz se vós tamén o sodes.

1. INTRODUCCIÓN

La leche materna es un fluido biológico extremadamente complejo. No solo asegura el alimento necesario para el inmaduro y dependiente recién nacido, también sirve para protegerlo de las enfermedades, mientras su sistema inmunológico madura, y durante toda su vida. Como comprobaremos a lo largo de esta disertación, para el lactante es el alimento más completo y beneficioso a corto, medio y largo plazo. Además, la lactancia natural tiene también efectos positivos para la madre. La serie de Lancet sobre Lactancia Materna (LM) (Hansen, 2016) y el documento de la OMS “Nutriendo la salud y la riqueza de las naciones: el caso de inversión para la LM” (Collective, UNICEF, 2017), constituyen los últimos esfuerzos para difundir la, casi indiscutible, evidencia científica que avala los beneficios de la LM para el lactante, para la madre e, incluso, para sentar las bases de sociedades más saludables y prósperas.

La Asociación Española de Pediatría (AEP) (Almarza and Martínez 2010) define el lactante como el niño que se alimenta fundamentalmente de leche. Comprende la edad que va desde 1 mes a 12 meses. Durante los 6 primeros meses de vida, su alimento debe ser, de forma exclusiva, la leche materna y, en su defecto, las fórmulas de inicio para lactantes. Desde los 6 meses hasta cumplir un año, se debe iniciar de forma progresiva la alimentación complementaria, introduciendo alimentos distintos a la leche materna o la fórmula infantil.

Puesto que se admite que, durante el primer semestre, la leche materna es suficiente por si sola para alimentar al lactan-

te, las necesidades nutricionales del bebé durante esta etapa se definen en función de ese modelo biológico insuperable. La composición de las fórmulas de inicio debe ser, por tanto, lo más parecida a ésta y se entiende “ingesta adecuada” como la de los lactantes sanos alimentados con leche materna. Dado que los bebés autorregulan el consumo de leche del seno, se presume que los niños más grandes, que pueden necesitar más leche que la ingesta promedio de la población, lo lograrán aumentando el volumen de leche ingerido.

Quizás el mejor argumento para la recomendación de la LM es que ha garantizado a lo largo de los tiempos la supervivencia de la especie humana. Aunque, hoy en día y en nuestro entorno, las ventajas del amamantamiento se miden en términos de salud, no en términos de supervivencia, lo que es una realidad en países más pobres. Pensemos solamente en la escasez de agua potable que haría peligrosa la reconstitución de las, por otra parte, costosas fórmulas artificiales.

En las últimas décadas, la investigación científica relacionada con el conocimiento de la composición de la leche materna ha experimentado un crecimiento exponencial. Se ha avanzado mucho en el aislamiento y caracterización de los componentes de la leche materna, se ha puesto de relieve la importancia de factores inmunes y de la microbiota de la leche humana y se ha documentado mejor el efecto beneficioso de la lactancia natural en la salud del bebé, pero también se conoce mejor la influencia positiva de la LM en las enfermedades crónicas, tanto de la madre como del futuro adulto. Por otro lado, cada vez hay más datos acerca de las variaciones intra e interindividuales que, como veremos, hacen de la leche mater-

na un alimento a medida para cada niño, adaptándose a desafíos como la prematuridad, la alimentación inadecuada de la madre, las condiciones climáticas o incluso las enfermedades.

Por alimentos funcionales entendemos aquellos que, con independencia de aportar nutrientes, han demostrado científicamente que afectan beneficiosamente a una o varias funciones del organismo, de manera que proporcionan un mejor estado de salud y bienestar, o ejercen un papel preventivo, ya que reducen los factores de riesgo que provocan la aparición de enfermedades (Diplock *et al.* 1999). La leche materna la podríamos considerar, como intentaré demostrar en este discurso, el mejor alimento funcional que existe y una fuente extraordinaria de componentes funcionales que complementarán y harán más saludables las fórmulas de lactancia artificial, otros alimentos destinados a un público más amplio o incluso servirán para nuevas terapias.

2. SÍNTESIS DE LA LECHE MATERNA

Las glándulas mamarias son glándulas sudoríparas modificadas, apocrinas, con capacidad de respuesta hormonal, que han evolucionado como órganos productores de la leche. Las mamas están compuestas de tejido glandular, grasa y conectivo de soporte. En la piel pigmentada de la areola se encuentran los tubérculos de Montgomery, donde desembocan los conductos galactóforos, que también lo hacen en el pezón. En el embarazo, el tejido glandular prolifera y, en la parte más distal de los conductos, el epitelio se diferencia en galactocitos, organizados en ramilletes o unidades lubulillares de alvéolos secretores, que vierten su producción en un conducto terminal (**Fig. 1**). La red venosa superficial de la mama aumenta mucho en el embarazo y durante la lactancia lo que contribuye a la producción láctea. La invasión del tejido conectivo y adiposo alrededor de los alveolos por células plasmáticas, linfocitos y eosinófilos, es muy importante en la producción de inmunoglobulinas que pasarán a la leche. La red linfática mamaria, que interconecta ambas mamas entre si y con los ganglios linfáticos hepáticos e intra-abdominales, explica también la alta concentración de la leche materna en factores bioactivos (De la Flor 2009).

Se han descrito dos períodos en la lactogénesis (Mena and Milad 1998):

- Desde el sexto mes de embarazo y hasta los dos o tres días tras el parto, se produce una secreción escasa, fundamentalmente determinada por filtración paracelular, rica en proteínas, sodio y células. Esta etapa, en la que la

prolactina, progesterona, estrógenos y lactógeno placentario están altos, se conoce como lactogénesis primera.

- Después del nacimiento, el calibre de los vasos y el flujo sanguíneo se incrementa mucho, por lo que las mamas se ingurgitan, es la llamada “subida de la leche”. En el epitelio mamario se produce el cierre de las uniones intercelulares y la secreción láctea es producida por síntesis y transporte transcelular. Es el segundo período de la lactogénesis, regulado por el aumento de la prolactina y la oxitocina y la caída de estrógenos, progesterona y lactógeno placentario.



Figura 1. Sección transversal representativa de la anatomía del pecho. 1. Caja torácica; 2. Músculos pectorales; 3. Lóbulos; 4. Superficie del pezón; 5. Aureola; 6. Conducto de leche; 7. Tejido adiposo; 8. Piel. Patrick J. Lynch, 2006. Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Según predomine uno u otro tipo de lactogénesis, la composición de la leche es diferente. Este hecho explica las diferencias en su composición en los partos prematuros o en la mastitis. Además, permite diferenciar los tres periodos de la lactación: calostro, leche de transición y leche madura. La galactopoyesis es el proceso que mantiene la producción de la leche materna que va rellenando los alveolos y conductos mamarios entre toma y toma. Requiere del vaciado activo de la mama, que reduce el contacto del tejido mamario con el factor inhibidor de la lactogénesis o proteína inhibitoria de la lactancia madura (Neville 2001). Por ello, la galactopoyesis dependerá, en gran medida, de la eficacia y de la frecuencia del vaciado de los senos.

Después del parto, la producción de leche va aumentando gradualmente durante los primeros 4 meses, hasta un promedio de alrededor de 800 mL por día, pero con una gran variabilidad. Aunque hay variaciones entre el día y la noche y de uno a otro día, es fundamentalmente el bebé, su tamaño y su potencial de crecimiento, el que regula la secreción de leche, adecuando el volumen producido a sus necesidades. Cuanto mayor y más frecuente es la succión, mayor es la cantidad de leche. Se ha relacionado la producción láctea con factores como la ingesta calórica y el estado de nutrición de la madre. Pero, al tener las madres desnutridas niños más pequeños, el volumen por peso del niño puede no ser muy diferente. El volumen de leche producido se ha relacionado también con la estatura materna. La explicación a esto podríamos otra vez ligarla a la mayor capacidad de succión de los hijos, más gran-

des y con mayor potencial de crecimiento, de las madres más altas (Michaelsen *et al.* 1994).

Los distintos componentes de la secreción láctea llegan a la luz alveolar por diferentes vías (J. Morgan 2006) (**Fig. 2**):

- I) Transporte por el canal paracelular: Durante el embarazo, cuando el parto es prematuro, en la mastitis y cuando el amamantamiento no es continuo, las células del epitelio mamario mantienen cierta distancia entre ellas, es el canal paracelular. La alta concentración de sodio y cloro en la secreción láctea en estas circunstancias se explica por este paso directo desde el plasma a la leche.
- II) Transporte por la membrana apical: El agua y los iones de sodio, potasio y cloro son segregados a través de la membrana apical.
- III) Exocitosis: Las proteínas e hidratos de carbono sintetizados en el galactocito, además del calcio, fosfato y citrato, son transportados en vesículas producidas por el aparato de Golgi.
- IV) Vesículas secretoras: La membrana de los glóbulos grasos de la leche materna conserva una estructura de tricapa lipídica. En ella encontramos una monocapa interna originada en el retículo endoplasmático de las células epiteliales de la glándula mamaria y una bicapa lipídica externa, que procede de la membrana plasmática apical del galactocito.

- V) Transcitosis: Otras moléculas de la leche materna, como las inmunoglobulinas o la transferrina, son traspasadas intactas a la secreción láctea desde la circulación sanguínea después de atravesar el epitelio de los acinos glandulares.

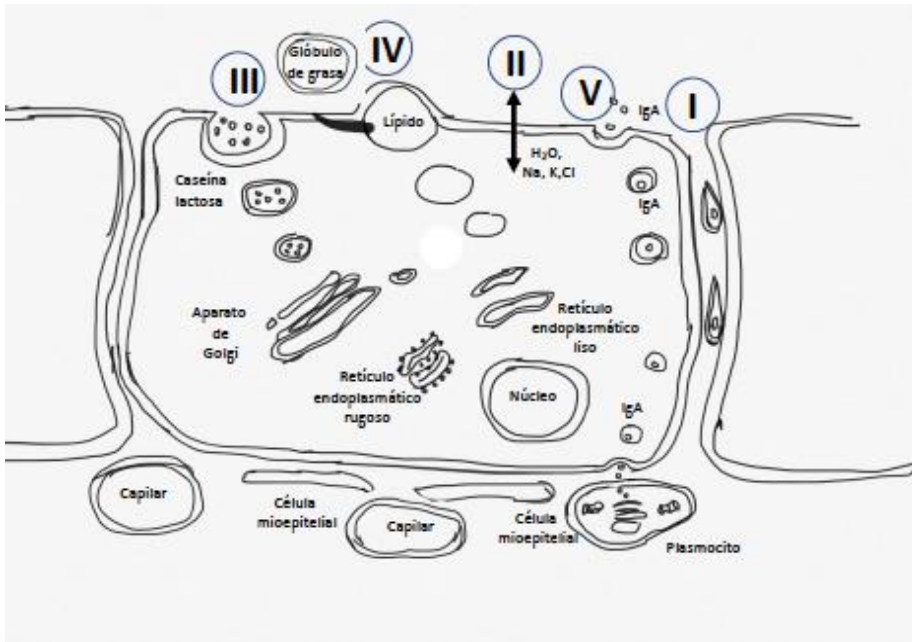


Figura 2. Vías de llegada de los componentes de la leche en la célula epitelial secretora. I) Transporte paracelular; II) Transporte por la membrana apical; III) Exocitosis; IV) Vesículas secretoras; V) Transcitosis. Gráfico de elaboración propia adaptado de (Neville 2001).

3. COMPONENTES NUTRICIONALES DE LA LECHE MATERNA

A diferencia de la fórmula infantil, estandarizada dentro de un rango de composición estrecho, la leche materna es un fluido dinámico. Cambia en volumen y composición dependiendo de factores como el tiempo de lactación (calostro, leche de transición o leche madura), durante la toma, a lo largo del día, de acuerdo con la edad gestacional, con la edad del bebé o su genética, pero también en función de las características genéticas de la madre, su antropometría, su alimentación y estado nutricional o por la presencia de infecciones como la mastitis (J. Morgan 2006).

Desde un punto de vista físico, podríamos decir que la leche humana es una mezcla más o menos homogénea de tres fases: una fase lipídica emulsionada; una fase en suspensión, fundamentalmente constituida por proteínas además del calcio y fósforo; y, por último, una fase solución en la que encontraríamos el agua y las sustancias hidrosolubles (vitaminas, minerales, proteínas e hidratos de carbono). En la primera parte de la toma predomina la fase solución, progresivamente cobran protagonismo los componentes en suspensión y, al final del amamantamiento la leche es más energética, gracias al incremento en la fracción emulsionada (Martín-Calama Valero 2009).

La leche humana es un alimento completo para el recién nacido hasta los seis meses de edad, compuesto de macronutrientes y micronutrientes (**Fig. 3**). Podemos decir que, en general, la calidad nutricional de la leche humana no varía mucho, pero la atención a la dieta materna es importante en la

calidad de los micronutrientes(Sánchez *et al.* 2020) y la grasa (Sánchez *et al.* 2020; Valentine and Wagner 2013).

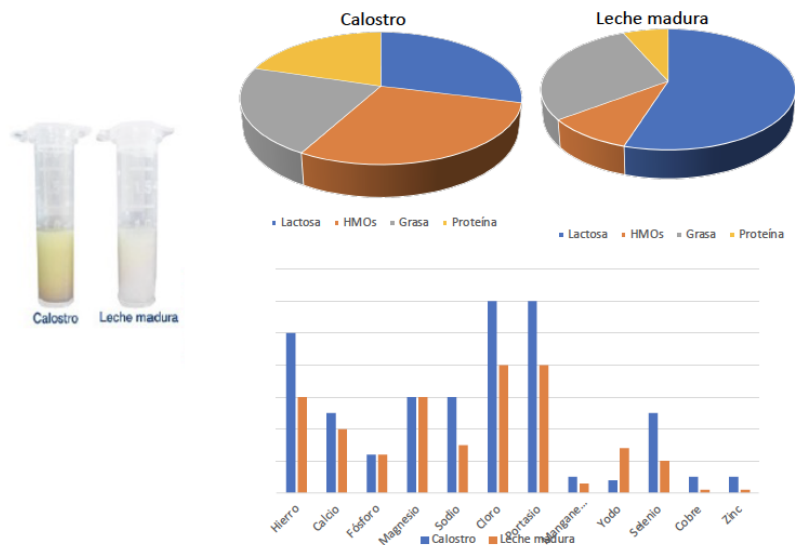


Figura 3. Representación gráfica comparativa de las diferencias en la composición nutricional entre el calostro y la leche materna madura. Gráfico de elaboración propia.

Energía y macronutrientes

La leche materna es isotónica con el plasma de la madre, haciendo imposible la sobrecarga renal de solutos en los niños alimentados de forma exclusiva al seno (Wambach and Spencer 2019). Las necesidades hídricas del lactante amamantado a demanda son cubiertas, exclusivamente, con el consumo de leche materna, incluso en climas cálidos (Williams 2006).

Si atendemos a la leche madura, la energía proporcionada oscila entre 65 y 77 kcal/dL (Ballard and Morrow 2013). Sin embargo, si hablamos de madres que han dado a luz pretérmino, los valores de energía pueden ser de hasta 86 kcal/dL (Bauer and Gerss 2011). Los lípidos proporcionan más de la

mitad de la energía que necesitan los niños para su óptimo crecimiento y son los que más influyen en el contenido energético de la leche materna. La concentración media de la grasa es de 3,9 g/dL, pero puede oscilar hasta extremos de 0,4 y 9,0 g/dL (Stam, Sauer, and Boehm 2013). Se ha comprobado que va aumentando desde el nacimiento hasta la leche madura. Sin embargo, las madres con niños prematuros producen leche con más grasa en todos los estadios de la lactancia (Floris *et al.* 2019). Independientemente de la variación en función de la edad gestacional y interindividual, la leche de la última parte de la toma puede contener de dos a tres veces la concentración de grasa de la leche al comienzo. Este hecho se relaciona con la evolución de la percepción de la sensación de saciedad del lactante. Se han encontrado asimismo variaciones a lo largo del día, siendo la leche de la última toma de la tarde más concentrada en grasa que la de la mañana, lo que contribuye al establecimiento de los ritmos circadianos en el niño (Delplanque *et al.* 2015).

El requerimiento de proteínas de los bebés y niños pequeños atiende a sus necesidades de mantenimiento y al crecimiento. La concentración proteica de la leche materna va disminuyendo desde el calostro y la leche de transición hasta una cantidad de proteína entre 0,9 y 1,2 g/dL en la leche madura, cantidad relativamente baja en comparación con otros mamíferos (Ballard and Morrow 2013). Esta disminución se correlaciona perfectamente con las necesidades proteicas del bebé para el crecimiento y evita la sobrealimentación, ya que el volumen de ingesta de leche aumenta durante este período (da Costa *et al.* 2010).

Las proteínas de la leche se pueden clasificar en 3 grupos: mucinas, caseínas y proteínas de suero. Las mucinas, también conocidas como proteínas de la membrana de los glóbulos de grasa de la leche, rodean los glóbulos de lípidos y contribuyen solo con un pequeño porcentaje al contenido total de proteínas de la leche materna. Su contenido no varía demasiado durante la lactancia. Sin embargo, el contenido de caseína y proteínas del suero cambia profundamente durante la lactación. La maduración de la glándula mamaria determina las distintas etapas de la lactancia y también el proteoma que se va produciendo. En las primeras 72 h tras el parto se produce el calostro, fluido con una concentración muy alta en proteínas inmunomoduladoras, que ingresan en el interior del espacio luminal de la glándula mamaria a través de la vía transcelular, desde los capilares sanguíneos maternos. Al principio de la lactancia, por tanto, la concentración de proteínas del suero es muy alta, mientras que la caseína es prácticamente indetectable. Durante los siguientes 15 días, la glándula mamaria alcanza su madurez, las uniones en el epitelio mamario se van cerrando, se activa la síntesis de caseína en la glándula mamaria y su concentración en la leche aumenta. Mientras, la concentración de proteínas totales del suero disminuye, en parte debido a que se produce un mayor volumen de leche. Es la leche de transición. En la leche madura, los lactocitos producen la mayor parte de la proteína, el resto es captado de la circulación sanguínea materna por transcitosis (Neville 2001). El contenido en proteínas totales se reduce y se vuelve relativamente estable. Como vemos, no existe una proporción constante de proteínas séricas y caseínas en la leche materna; varía durante la lactancia. Mientras la mama madura, la

proporción de proteínas séricas es mucho mayor, después la diferencia entre séricas y caseínas se va estabilizando en una relación 60/40, que es la más frecuentemente citada. Debido a que la composición de aminoácidos de las caseínas y las proteínas del suero difiere, el contenido de los distintos aminoácidos de la leche materna también varía durante la lactancia. Esto rara vez se tiene en cuenta al calcular los requisitos nutricionales de los bebés (Lönnerdal 2003).

El disacárido lactosa, es el carbohidrato más abundante en la leche materna y es el macronutriente cuya concentración es menos variable. Está presente en mayor cantidad en la leche humana que en el resto de las especies, 7 g/dL, mientras que el contenido de lactosa en la leche de vaca es de alrededor de 4,5 g/dL. Esto se relaciona con las altas demandas energéticas del cerebro humano (Martín-Calama Valero 2009). Con una ingesta promedio de leche materna de 800 mL/día, la lactosa cubre entre el 40 y el 45% de las necesidades energéticas de la mayoría de los lactantes en los primeros seis meses de vida (on Dietetic Products and (NDA) 2013). Y esto sin incrementar la osmolaridad. Proporciona glucosa, como fuente de energía, pero también galactosa, muy importante en el desarrollo del sistema nervioso central. La lactosa mejora *la absorción del calcio* y sirve de sustrato a la flora intestinal productora de ácido láctico, que reduce el pH intestinal (Chouraqui 2020).

Micronutrientes

La leche humana proporciona el estándar normativo para la nutrición infantil también en cuanto a la composición en

micronutrientes. El nivel de la mayoría de los minerales y vitaminas no varía demasiado dependiendo de la dieta materna y las reservas corporales. Esto es debido a mecanismos compensatorios de la mujer, como la reducción de la excreción urinaria del calcio. La alta biodisponibilidad de los micronutrientes en la leche conlleva, además, un aprovechamiento máximo de su contenido. Sin embargo, en algunos micronutrientes se observan variaciones relacionadas con el patrón alimentario materno. Así, en madres gallegas, hemos encontrado una correlación estadísticamente significativa entre la adherencia materna a patrones dietéticos saludables, como son la dieta atlántica y mediterránea, y la mayor concentración de Fe y Se en la leche materna (Sánchez *et al.* 2020). Independientemente de la dieta materna, la vitamina K es extremadamente baja en leche humana, por lo que se recomienda una inyección de esta vitamina para evitar la enfermedad hemorrágica del recién nacido (Luna *et al.* 2009). La vitamina D también se presenta en niveles bajos por lo que la suplementación del lactante a lo largo del primer año de vida es una práctica generalizada (Suárez *et al.* 2012).

4. COMPONENTES FUNCIONALES EN LA LECHE MATERNA Y SUS APLICACIONES

Las ventajas de la lactancia natural en el periodo neonatal y en la vida futura del lactante van más allá de la normal nutrición del lactante. La leche materna, no sólo es un alimento inmejorable, además, como veremos, posee propiedades promotoras de la maduración y desarrollo del lactante, antiinfecciosas, prebióticas, probióticas y moduladoras del desarrollo inmunológico. La capacidad de detectar e identificar el conjunto de moléculas que existen en la leche materna ha mejorado con la aparición de las tecnologías ómicas y podemos anticipar que se descubrirán otros muchos componentes bioactivos en los próximos años. Este conocimiento nos ayuda a explicar su importancia fisiológica y sus ventajas desde el punto de vista de la salud del lactante. Además, los resultados de los estudios epidemiológicos y el desarrollo cada vez mayor de la epigenética, nos permiten entender los posibles efectos de por vida de la lactancia materna. La medicina preventiva también podría beneficiarse del conocimiento de los mecanismos por los cuales la leche humana mejora el desarrollo del ser humano.

En una revisión reciente, hemos recopilado algunos de los compuestos de la leche humana con clara actividad funcional y los procesos a través de los cuales promueven el desarrollo y la maduración del lactante y modulan su inmunidad (Sánchez, Franco, et al. 2021). Se trata de sustancias con potencial utilidad como componentes funcionales para el desarrollo y/o la mejora de fórmulas infantiles, de cualquier otro producto alimentario, complemento nutricional, nutracéutico o incluso para el desarrollo de nuevas terapias clínicas. Algunos de ellos

están ya comercializados, pero la evaluación clínica de estos componentes está limitada por la dificultad de aislarlos y producirlos a una escala adecuada.

4.1. EL GLÓBULO GRASO DE LA LECHE MATERNA

4.1.1. Estructura funcional del glóbulo graso de la leche materna

La leche materna es una emulsión natural o/w en la que grandes gotitas de lípidos, llamadas glóbulos de grasa (*milk fat globule*, MFG), son entidades biológicas segregadas por las células epiteliales mamarias (**Fig. 4**).

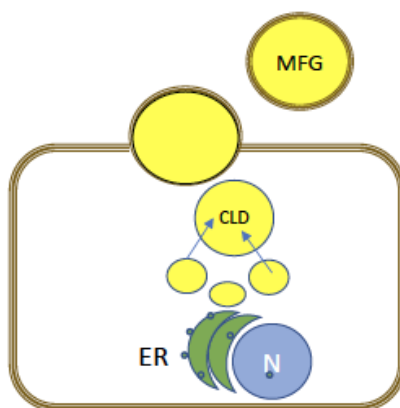


Figura 4. Representación gráfica de la ruta de la secreción del glóbulo de grasa de la leche (MFG). Las gotitas de lípidos formadas en el retículo endoplasmático (*endoplasmic reticulum*, ER) aumentan de tamaño al fusionarse, dando lugar a gotitas más grandes (*cytoplasmic lipid droplets*, CLD) que saldrán de la célula incorporando la membrana celular (Mather and Keenan 1998). Gráfico de elaboración propia.

Los MFG presentan una arquitectura compleja con un núcleo rico en triacilgliceroles (TAG) envuelto por una membra-

na biológica tricapa, llamada membrana del glóbulo de grasa de la leche (*milk fat globule membrane*, MFGM). La MFGM es rica en sustancias bioactivas como lípidos complejos, colesterol y proteínas de membrana. Es la interfaz con el tracto intestinal del bebé (**Fig. 5**) (Lopez, Cauty, and Guyomarc'h 2019).

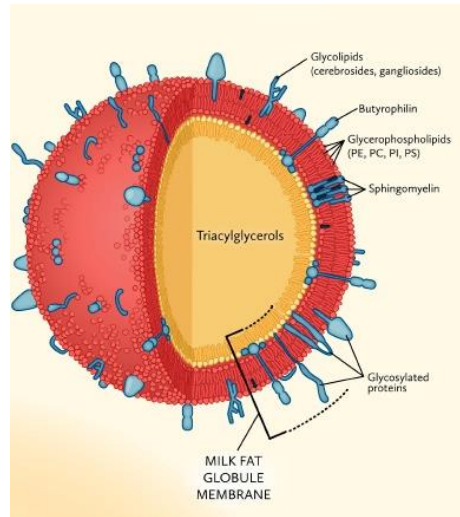


Figura 5. Representación esquemática del glóbulo de grasa de la leche materna. Mead Johnson Nutrition. Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Hay un amplio consenso científico que reconoce la importancia de los glóbulos de grasa de la leche materna en la nutrición infantil y en la programación temprana. La estructura física de las gotitas de grasa y su tamaño podría afectar la digestión, al metabolismo posprandial e incluso podría prevenir la acumulación grasa en los adultos (Baars et al. 2016). Por eso, el conocimiento de la microestructura del glóbulo de grasa sirve de base para la adaptación de emulsiones funcionales bioinspiradas en la leche materna. Se han desarrollado fórmulas infantiles en las que las gotas lipídicas son más grandes y se

han emulsionado con una interfaz de proteína y lípidos polares, que imita la membrana del glóbulo de grasa. Estas emulsiones mejoran la digestión de la grasa en comparación con las gotas lipídicas más pequeñas y envueltas únicamente por proteínas (Baumgartner et al. 2017). Este tipo de estructuras se reproducen en la fórmula infantil Nuturis® (Nutricia Research) y parecen mimetizar la digestión de la grasa de la leche materna (Fig. 6). Aunque los mecanismos siguen sin estar claros, los estudios preclínicos mostraron el efecto protector a largo plazo sobre la composición corporal con efectos sostenidos sobre la obesidad en la vida posterior (Ronda et al. 2020; RuigrMok et al. 2021). En la actualidad se están llevando a cabo ensayos clínicos para probar Nuturis® en sujetos saludables, con buenos resultados a largo plazo sobre crecimiento, composición corporal, tolerancia y seguridad.

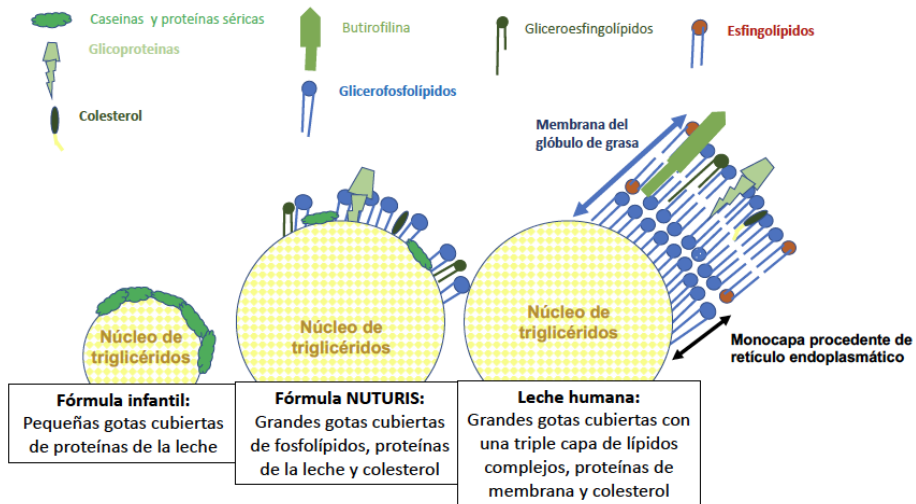


Figura 6. Estructura del glóbulo de grasa en la leche materna, en las fórmulas infantiles clásicas y en la nueva fórmula Nuturis®. Adaptación propia del gráfico de la página web <https://www.nutricia-research.com>.

La MFGM es una mezcla compleja de colina, ácido siálico, colesterol lípidos complejos (glicerofosfolípidos y esfingolípidos) y proteínas (muchas de ellas glicosiladas), que tienen un papel muy importante en el desarrollo infantil, específicamente en lo que respecta a la maduración del aparato digestivo, el asentamiento del microbioma, la modulación inmunológica, el neurodesarrollo y metabolismo. Todavía no se conocen bien las interacciones y posibles sinergias entre los diferentes componentes, pero los mejores resultados en los ensayos preclínicos y clínicos, en particular con respecto a las infecciones y al neurodesarrollo, indican que es más interesante la adición conjunta como membrana de glóbulo graso. La adición de esta membrana a los preparados para lactantes es una estrategia segura y justificada de mejora de las fórmulas infantiles, que las acerca al perfil nutricional de la leche humana. La fracción de membrana es un componente inherente a la leche de mamíferos, sin embargo, su valor biológico se pierde en la fórmula infantil debido al uso de aceites vegetales para ajustar la composición grasa. La adición de esta fracción láctea enriquecida puede estar cerrando una brecha que se abrió con el uso de aceites vegetales para fórmulas infantiles. Diferentes preparados comerciales de membrana de glóbulo graso bovina, a partir de concentrados de suero o nata, con variaciones considerables en su composición, están disponibles para las fórmulas infantiles (**Fig. 7**) (Brink et al. 2020; Guerin et al. 2019).

Los ensayos clínicos demuestran los beneficios de su introducción en estos preparados comerciales. En la **tabla 1** se presentan algunas de las distintas alternativas comerciales y las mejoras sobre la salud infantil que procura su adición.



Figura 7. Diagrama del aislamiento industrial de la membrana del glóbulo de grasa de la leche bovina para su utilización en la formulación de las leches infantiles. Gráfico de elaboración propia.

4.1.2. Lípidos de la membrana del glóbulo de grasa

Los glicerofosfolípidos y los esfingolípidos están presentes en la MFGM en cantidades no muy importantes, pero son componentes estructurales y tienen propiedades funcionales muy interesantes: en el desarrollo cerebral y de las funciones cognitivas, en la inmunidad y en la fisiología intestinal (Brink and Lönnerdal 2020).

Los glicerofosfolípidos de la membrana del glóbulo de grasa son una fuente de colina, nutriente esencial involucrado en varios procesos biológicos, principalmente en el metabolismo, pero también en la construcción de membranas en el cerebro y el tejido nervioso. Los recién nacidos requieren grandes cantidades de este compuesto para el rápido crecimiento de los órganos y la biosíntesis de las membranas celulares (Meyers, Hellwig, and Otten 2006).

Aproximadamente, la mitad de los lípidos complejos de la membrana del glóbulo graso son esfingolípidos. Los gangliósidos, constan de una ceramida hidrófoba y una cadena de oligosacárido hidrófilo que lleva uno o más residuos de ácido siálico, además de varios azúcares como glucosa, galactosa, N-acetilglucosamina y N-acetilgalactosamina. Aunque los gangliósidos se aislaron inicialmente del cerebro y son especialmente abundantes en los tejidos neurales, se distribuyen ampliamente en la mayoría de los tejidos y fluidos de los vertebrados. La leche materna, muy rica en estos compuestos, aumenta significativamente los gangliósidos totales en la mucosa intestinal, el plasma y el cerebro. Se han observado claras diferencias en la concentración y en el tipo de gangliósidos en madres de prematuros y también durante la lactancia. En el calostro abunda el disialogangliósido mientras que, en la leche madura, el monosialogangliósido supone el 85% de los gangliósidos totales. Estos cambios sugieren funcionalidades diferentes según el momento del desarrollo del niño. (Rueda 2007). Recientemente se han resumido los beneficios de estos compuestos siálicos en el desarrollo y maduración del recién nacido. Algunos estudios sugieren una contribución en los procesos de proliferación, activación y diferenciación de células inmunitarias. El efecto inmunomodulador podría ser más preminente al comienzo de la lactancia, cuando la leche contiene la mayor cantidad de disialogangliósido. Estos compuestos son verdaderos prebióticos, es conocido su efecto promotor del crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos. Además, son capaces de reducir la capacidad infecciosa de algunos gérmenes como *Escherichia coli* o incluso enterotoxinas de *Vibrio cholerae*. Tienen también un efecto pro-

tector frente a parasitosis por *Giardia muris* y *Giardia lamblia*. Por otra parte, la modificación de las propiedades físicas de la membrana del borde en cepillo, que inducen los gangliósidos de la leche materna, podría producir una mejora en la absorción de los ácidos grasos poliinsaturados $\omega 3$ y $\omega 6$, en contraposición con los ácidos grasos saturados (Lis-Kuberka and Orczyk-Pawilowicz 2019).

Tanto las esfingomielinas como los gangliósidos cuentan con evidencias clínicas que explican su introducción en las fórmulas infantiles relacionadas con el desarrollo neuromotor, conductual y cognitivo del niño (Gurnida et al. 2012; B. L. G. Morgan and Winick 1980) (ver **Tabla 1**).

4.1.3. Proteínas de la membrana del glóbulo graso

Han sido identificadas más de 100 proteínas de la membrana del glóbulo graso, todas ellas secretadas por un proceso que es exclusivo de las células epiteliales mamarias. Unas estarán débilmente adheridas a la membrana, es el caso de la lacto adherina, otras, como la mucina, tienen una distribución periférica, mientras que la butirofilina está más integrada en el glóbulo graso (**Fig. 8**).

Las proteínas más periféricas pueden suponer un importante porcentaje del peso de la membrana cuando el tamaño del glóbulo graso es más pequeño, al principio de la lactancia o durante más tiempo cuando el parto es pretérmino. La butirofilina, en cambio, es más abundante cuando aumenta el tamaño del glóbulo. La mayoría de las proteínas del glóbulo graso están muy glicosiladas y, probablemente, sea ésta la razón por la que

no son alteradas por el pH, no demasiado bajo, ni por la actividad de la pepsina en el estómago del bebé. Al mantener de esa forma su funcionalidad en el intestino del bebé, la mucina y lactoadherina ayudan a estimular la salud del epitelio intestinal mostrando actividades antivirales y antibacterianas en el tracto gastrointestinal infantil. Por su parte, las butirofilinas se han relacionado con la regulación de la respuesta inmune (Lee, Padhi, *et al.* 2018; Zhu and Dingess 2019).

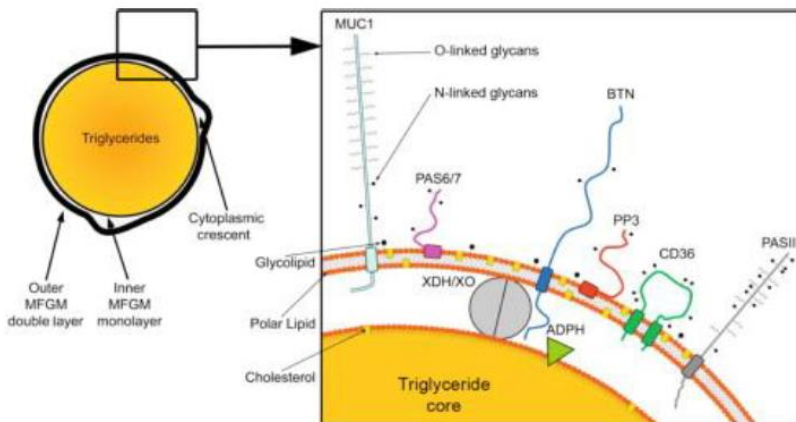


Figura 8. Representación esquemática de algunas de las principales proteínas de la membrana del glóbulo de grasa de la leche (MFGM). MUC1 (mucine 1), XDH/XO (xanthine dehydrogenase/oxidase), ADPH (adidophilin) BTN (butyrophilin) (Dewettinck *et al.* 2008). Reproducido con permiso de Elsevier.

4.1.4. Lípidos del núcleo del glóbulo graso

El núcleo del glóbulo graso está compuesto por triglicéridos conteniendo más de 200 ácidos grasos (*fat acids*, FAs) diferentes. La mayoría se encuentran en concentraciones muy bajas y variables, entre madres y a lo largo de la lactancia, pero presentando siempre un alto contenido de ácidos palmítico,

oleico y linoleico (Floris *et al.* 2019). Estos tres FAs ocupan en el TAG posiciones muy conservadas: El primero fuertemente concentrado en la posición sn-2, el oleico en la posición sn-1 y en la sn-3, el linoleico.

Los diferentes FAs presentes en la leche materna pueden provenir de la síntesis en el hígado o en el tejido mamario, de la movilización de las grasas endógenas o de la dieta, (Jensen 1996). La variedad de FAs consumidos durante el embarazo y la lactancia son factores clave, ya que determinan la transferencia de los FAs a través de la placenta y luego a través de la leche materna. Se ha puesto de manifiesto que el perfil de FAs cambia durante el período de lactancia y refleja la diversidad de situaciones alimentarias en todo el mundo e incluso las diferentes condiciones corporales de las madres. En la **Fig. 9**, se representan 27 países de acuerdo con el análisis de componentes principales (PCA) de los perfiles de FAs de la leche materna. Se pueden distinguir dos grupos claros. Los países asiáticos, con alimentación rica en poliinsaturados (*polyunsaturated fatty acids*, PUFAs) w-3, algunos monoinsaturados (*monounsaturated fatty acids*, MUFA) y FAs de cadena corta y media (*short- and medium-chain fatty acids*, SMFAs) particulares, están agrupados en la mitad izquierda del gráfico construido con los dos primeros componentes principales. El resto de los países en la mitad derecha. Algunas muestras iraníes e indias, e incluso la leche griega a partir del sexto mes, podrían considerarse atípicas a nivel mundial. El ácido palmítico es, en todos los casos, el predominante. Los porcentajes más altos de ácido oleico se dan en los países del sur de Europa. El ácido α -linolénico es el w-3 más importante. La leche materna en los países del este y el sur de Asia tiene los

niveles más altos de éste FA. Los países como Japón, con un alto consumo de pescado per cápita, muestran los mayores valores de docosahexaenoico (DHA). En este estudio hemos llegado a la conclusión de que el perfil de FAs relaciona directamente el patrón alimentario materno con el tipo de ácidos grasos que consume el hijo (Barreiro *et al.* 2018).

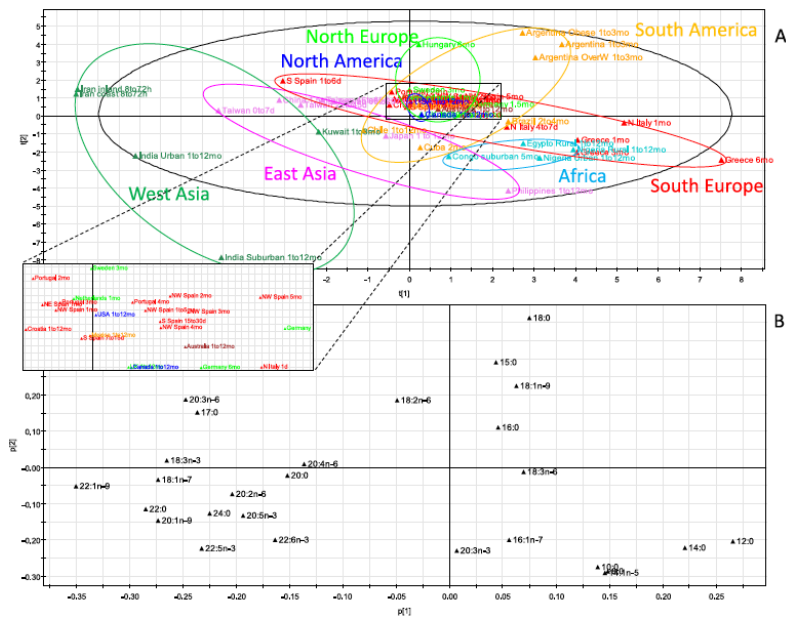


Figura 9. Diagrama de dispersión de los dos primeros componentes del análisis de componentes principales (PCA) de perfiles de ácidos grasos de la leche materna en distintos países. (Barreiro *et al.* 2018). Reproducido con el permiso de Elsevier.

La posición específica b del ácido palmítico, el FA saturado más común en la leche materna, mejora la absorción del mismo y de macroelementos como calcio y magnesio (**Fig. 10**). Esta absorción mejorada evita la formación de jabones, lo que disminuye el estreñimiento y mejora el bienestar intestinal del lactante con LM. Pero los beneficios del b-palmitato también incluyen a la homeostasis de la mucosa intestinal, el micro-

bioma intestinal y la respuesta inmunitaria del neonato. Esta estructura de triglicéridos es diferente en los aceites vegetales que se usan en las fórmulas infantiles. Para mejorar la biodisponibilidad del palmitato y del calcio en los lactantes alimentados con fórmula convencional, parece lógico incluir triglicéridos en los que el palmítico se encuentre ocupando la posición b, de más difícil hidrólisis. Estos beneficios cuentan con evidencias clínicas y el b-palmitato se incluye en la mayoría de las fórmulas infantiles (Béghin *et al.* 2019).

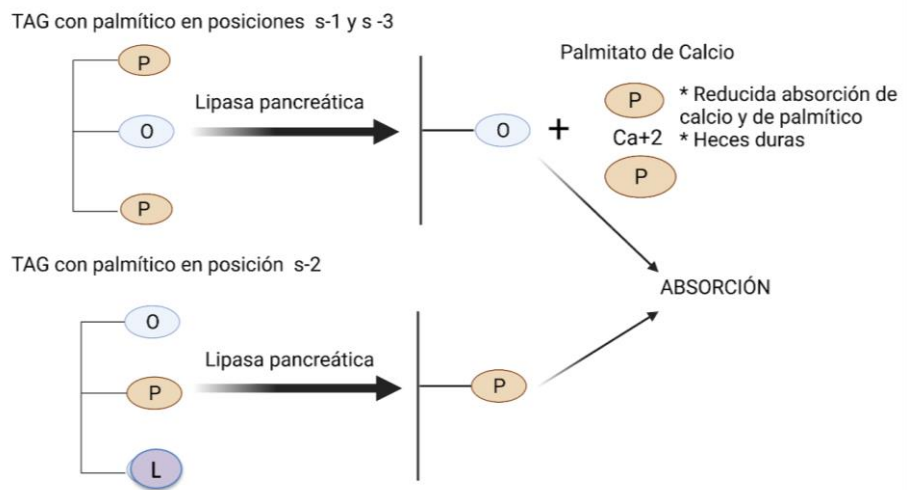


Figura 10. Representación esquemática del significado de la posición b del ácido palmítico en el triglicérido en la mejora de la absorción de la grasa y minerales. TAG (triácilglicerol). Gráfico de elaboración propia.

Los FAs esenciales, ácido α -linolénico (ALA) y ácido linoleico (LA), muy importantes para el crecimiento y la maduración del cerebro del bebé, son también abundantes en la leche materna. El aumento de la ingesta materna de LA se refleja en un aumento significativo en el contenido de este ácido graso en la leche materna en los Estados Unidos. En el mismo pe-

riodo, el nivel de ALA se ha mantenido bastante estable. Esto resulta en un marcado aumento en la relación LA/ALA (de aproximadamente 6%-8% antes de 1970 a aproximadamente 14% -16% desde 1980) (**Fig. 11**). Los cambios en el equilibrio LA/ALA pueden alterar las primeras etapas del desarrollo del tejido adiposo y puede ser responsable, al menos en parte, del dramático aumento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil (Ailhaud 2006; Ailhaud *et al.* 2006).

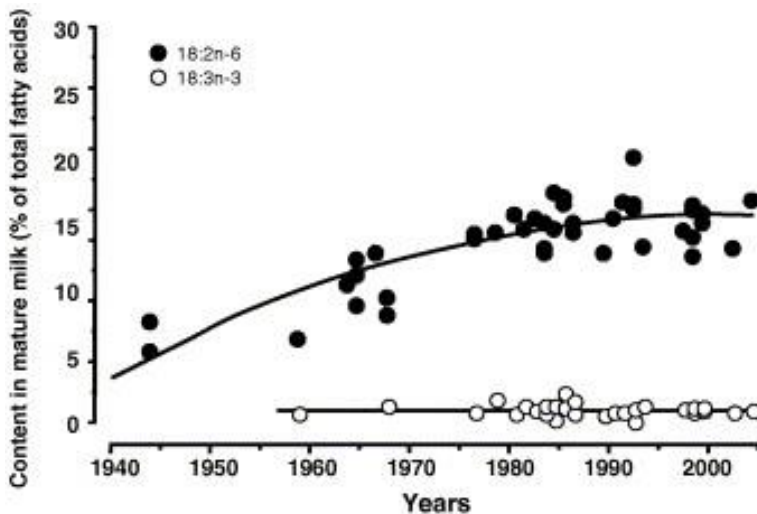


Figura 11. Contenido de LA (C18: 2 w-6, círculos negros) y ALA (C18: 3 w-3, círculos abiertos) en la leche materna madura de mujeres estadounidenses. (Ailhaud *et al.* 2006). ALA = ácido α -linolénico; LA = ácido linoleico. Reproducido con el permiso de Elsevier.

El contenido y las proporciones de LA/ALA puede influir en la conversión de ALA y LA en sus respectivos PUFA de cadena larga (*long chain* LC-PUFA). Las pautas actuales para los niveles de LA y ALA en fórmulas para lactantes tienen como objetivo evitar una relación LA/ALA extremadamente alta, lo que puede reducir la conversión de ALA a w3 LC-PUFA (**Fig. 12**) (Koletzko *et al.* 2013).

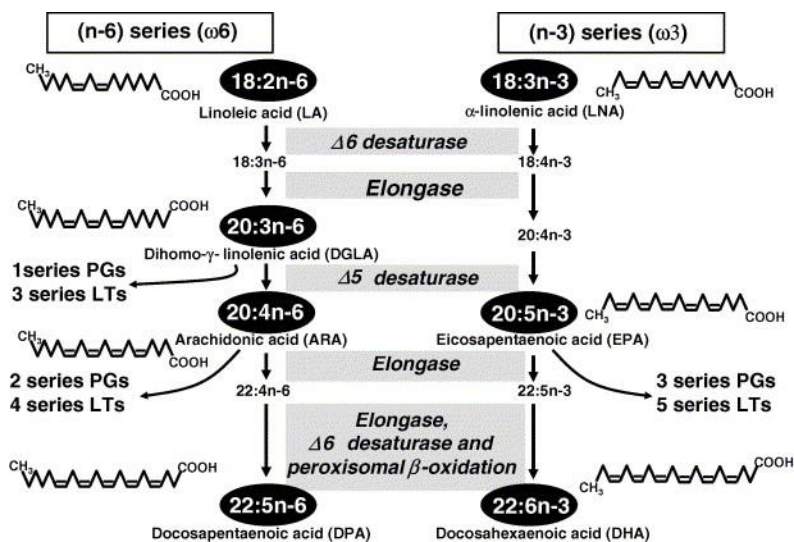


Figura 12. Ruta bioquímica de los ácidos grasos de la serie ω6 y ω3. (Ailhaud *et al.* 2006). Reproducido con el permiso de Elsevier.

En cuanto al contenido en LC-PUFAs de cadena larga, sintetizados a partir de ellos, representan aproximadamente el 15% del total de lípidos en la leche materna. Deben tener una gran importancia en el desarrollo infantil, ya que durante el período perinatal se acumulan en cantidades considerables en ciertos tejidos como son el sistema nervioso central, particularmente en las membranas neuronales sinápticas, y en las células fotorreceptoras de la retina. Además, han sido estudiados por sus beneficios en el desarrollo, su papel cardioprotector, y sus funciones biológicas anticancerígenas, antiinflamatorias y antioxidantes. Sin embargo, los sistemas enzimáticos en el niño pequeño todavía se encuentran inmaduros y el grado de síntesis puede no llegar a ser suficiente para satisfacer las elevadas necesidades durante esta etapa, por lo que estos FAs se convierten, en la práctica, en esenciales. Los perfiles de FAs en sangre con exceso de ácido linoleico y déficit de DHA y ácido

araquidónico (ARA) se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro y sepsis (Aglago *et al.* 2020; Martin *et al.* 2011). La suplementación de las fórmulas infantiles con ARA y DHA es una práctica habitual. Los estudios de intervención han demostrado que la suplementación con PUFA tiene resultados positivos en el desarrollo y hace que los lactantes alimentados con fórmula muestren resultados con respecto a la función cognitiva, la claridad visual y la respuesta inmunitaria parecidos a los que reciben leche materna (Drover *et al.* 2011, 2012; Foiles *et al.* 2016; Lapillonne *et al.* 2014; Makrides *et al.* 2009; Nea Pastor *et al.* 2005; Nitida Pastor *et al.* 2006; Simmer, Patole, and Rao 2011) (**Tabla 1**).

Por último, los SMFAs que se encuentran en la leche materna podrían tener ventajas nutricionales debido a su absorción (directamente a la circulación portal) y metabolismo más rápido. Presentan una absorción casi completa a diferentes concentraciones. Por ello tendrían beneficios en condiciones de absorción de grasa limitada, por ejemplo, en bebés prematuros. Los SMFAs se añaden a las fórmulas para prematuros y han mostrado algún beneficio, pero la estructura de los TAG que los contienen es diferente a los de la leche materna y por ello existen diferencias en su utilización digestiva. Son precisas investigaciones adicionales para aproximar estas fórmulas artificiales a la lactancia natural. En la actualidad se están preparando fórmulas que mimetizan la estructura de los TAG de la leche materna con lípidos estructurados que incluyen FAs esenciales y FAs de cadena corta y media (Korma *et al.* 2020; Yuan *et al.* 2019, 2020).

En la **tabla 1** se presentan los componentes lipídicos de la leche materna que se utilizan en la actualidad como compuestos funcionales y las evidencias científicas que sustentan su uso.

Tabla 1. Efectos sobre la salud de los componentes lipídicos de la leche materna utilizados en la mejora de fórmulas infantiles o de suplementos alimentarios, resumen de evidencias (ensayos clínicos, estudios de cohortes y metaanálisis).

Componente	Uso comercial	Efecto sobre la salud	Referencia
Estructura MFG: Nuturris®	Fórmula infantil	Mejora de la digestión y metabolismo de los lípidos. Prevención de la acumulación de grasa en los adultos.	(Van Der Beek <i>et al.</i> 2016; Ronda <i>et al.</i> 2020)
Esfingomiolina	Fórmula infantil para neonatos de bajo peso	A los 18 meses, puntuaciones más altas en las escalas de desarrollo cognitivo infantil.	(B. L. G. Morgan and Winick 1980)
Gangliósidos	Fórmula infantil	Mejores puntuaciones, a los 6 meses, en las escalas de desarrollo cognitivo infantil.	(Gurnida <i>et al.</i> 2012)
MFGM derivada de suero Lacprodan-10®	Fórmula infantil	Mejores resultados cognitivos y de agudeza visual. Menor incidencia de otitis media aguda y un menor uso de fármacos antipiréticos. Menor incidencia de eventos adversos respiratorios y gastrointestinales. Resultados similares a la lactancia natural en cuanto a fenotipos generales, metaboloma y microbioma fecal. Mejores niveles de colesterol HDL y de homocisteína.	(Grip <i>et al.</i> 2018; He, Parenti, Grip, Domellöf, <i>et al.</i> 2019; He, Parenti, Grip, Lönnerdal, <i>et al.</i> 2019; Lee, Padhi, <i>et al.</i> 2018; F. Li <i>et al.</i> 2019; Nieto-Ruiz <i>et al.</i> 2019; Timby <i>et al.</i> 2014, 2015, 2017)

Componente	Uso comercial	Efecto sobre la salud	Referencia
MFGM derivada de nata. Inpulse®	Fórmula infantil	Disminuye la incidencia y duración de episodios febriles. La concentración de colesterol total y LDL en suero similar a la lactancia materna.	(Lukoyanova <i>et al.</i> 2017; Veereman-Wauters <i>et al.</i> 2012)
MFGM derivada de suero	Suplemento nutricional para alimentación complementaria	Mayores niveles de colina sérica, aminoácidos circulantes y mejor antropometría. Menor prevalencia de diarrea. Niveles más bajos de la citoquina proinflamatoria IL-2.	(Lee, Zavaleta, <i>et al.</i> 2018; Zavaleta <i>et al.</i> 2011)
β-palmitato	Fórmula infantil	Mejora de la biodisponibilidad del palmitato y del calcio. Ablandamiento de las heces.	(Béghin <i>et al.</i> 2019)
ARA y DHA	Fórmula infantil	Menor incidencia de infecciones respiratorias de vías superiores e inferiores, de diarrea, de alergia y de asma. Efectos beneficiosos sobre el sistema inmunológico de los bebés en desarrollo. Mejora en la función visual y cognitiva.	(Drover <i>et al.</i> 2011, 2012; Foiles <i>et al.</i> 2016; Lapillonne <i>et al.</i> 2014; Makrides <i>et al.</i> 2009; Nea Pastor <i>et al.</i> 2005; Nitida Pastor <i>et al.</i> 2006; Simmer, Patole, and Rao 2011)
Ácidos grasos de cadena corta y media	Fórmula infantil para prematuros	Mejor absorción, con resultados contradictorios. Menor colonización intestinal por <i>Candida</i> en prematuros.	(Arsenault <i>et al.</i> 2019; Nehra, Genen, and Brumberg 2002)

4.2. OLIGOSACÁRIDOS DE LA LECHE MATERNA

En los últimos años los hidratos de carbono no nutritivos de la leche materna han atraído una atención considerable: son el tercer componente en porcentaje después de la lactosa y los lípidos, prácticamente igual a las proteínas. El bebé amamantado puede consumir hasta 10 g por día de oligosacáridos de la leche materna (*Human milk oligosaccharides*, HMOs). La síntesis de los HMOs, muy costosa desde el punto de vista de la energía, solo puede entenderse, en términos evolutivos, por su importante contribución a la supervivencia del niño en los primeros meses de vida. La madre confiere protección al recién nacido a través de la lactancia y los HMOs son parte de estos compuestos de la leche materna involucrados en esa protección (Cabrera-Rubio *et al.* 2019; Chouraqui 2020). Como veremos, los HMOs se pueden considerar como constituyentes de un sistema inmunológico innato por el cual la madre protege a su bebé a través de la lactancia (**Fig. 13**).

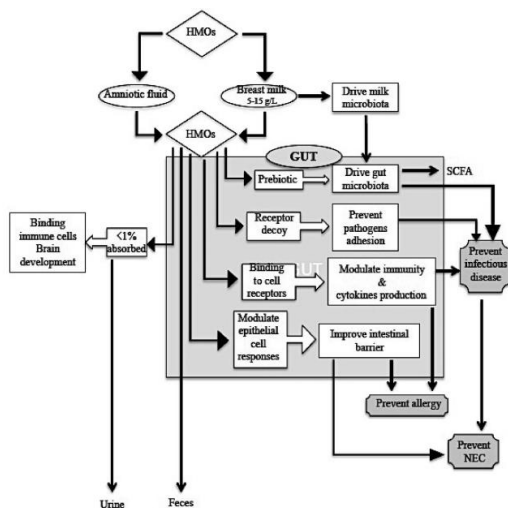


Figura 13. Potenciales mecanismos por los que los oligosacáridos de la leche humana (HMOs) pueden proteger al niño pequeño. (NEC, enterocolitis necrotizante; SCFA, ácidos grasos de cadena corta). (Chouraqui 2020). Reproducido con el permiso de Taylor&Francis.

La leche materna es única en su diversa y compleja composición de HMOs. Además, sus oligosacáridos son diferentes a los que se encuentran en la leche de cualquier otro mamífero. La leche bovina, base para la mayoría de las fórmulas para lactantes, tiene una concentración 1000 veces menor. Se han identificado hasta 200 diferentes, que pueden contener 5 monosacáridos diferentes: glucosa (Glc), galactosa (Gal), N-acetylglucosamine (GlcNAc), fucosa (Fuc) y el ácido siálico (Sia) derivado del ácido N-acetilneuramínico (Neu5Ac) (**Fig. 14**). Todos tienen lactosa o N-acetil-lactosamina en su extremo reductor. La lactosa puede ser fucosilada o sialilada en oligosacáridos pequeños o alargada con disacáridos para formar oligosacáridos más grandes que varían en tamaño de 3 a 32 azúcares.

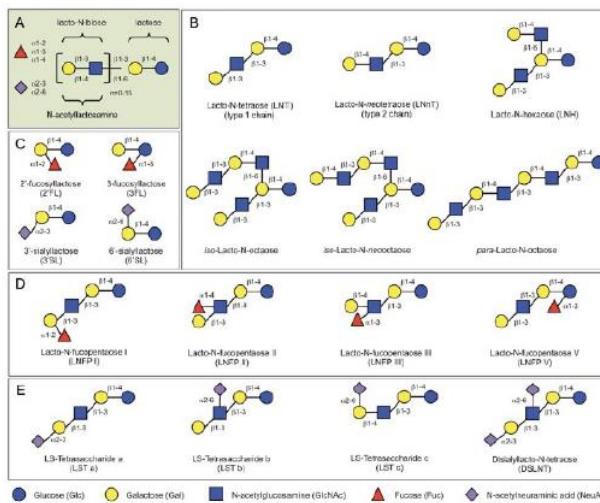


Figura 14. (A) Estructura básica de los oligosacáridos de la leche materna (HMOs). (B) La lactosa puede ser fucosilada o sialilada para generar trisacáridos. (C) La lactosa se puede alargar mediante la adición de disacáridos de lacto-N-biosa (tipo I) o N-acetil-lactosamina (tipo II). La adición de disacáridos entre sí en el enlace β 1-3 conduce a un alargamiento lineal de la cadena; un enlace β 1-6 entre dos disacáridos introduce ramificación de cadena. (D) Las cadenas alargadas de tipo I o II pueden fucosilarse en diferentes enlaces para formar una variedad de isómeros estructurales, algunos de los cuales tienen especificidad de grupo sanguíneo. (E) Las cadenas alargadas también se pueden sialilar en diferentes enlaces para formar isómeros estructurales. (Bode 2012). Reproducido con permiso de Oxford University Press.

Las variantes genéticas maternas influyen en la estructura de oligosacáridos, cuya síntesis está codificada por la expresión de los genes del grupo sanguíneo secretor (*Se*) y de Lewis (*Le*) y permite agrupar la leche materna en cuatro grupos. El gen *Se* codifica la enzima α 1-2-fucosiltransferasa (FUT2) en el extremo no reductor Gal y la madre se llama secretora. El gen *Le* codifica la α 1-3/4 fucosiltransferasa (FUT3) en el extremo Glc y la madre será *Le*⁺. Así, según la expresión de FUT2 y FUT3, la composición de HMOs de la leche materna varía significativamente entre estos cuatro grupos (**Fig. 15**):

- Grupo 1: Madres *Se*⁺ y *Le*⁺, pueden secretar todos los HMO.
- Grupo 2: Madres *Se*⁺ y *Le*⁻, pueden secretar 2'-fucosillactosa (2'FL), 3'-fucosillactosa (3'FL), lacto-N-fucopentaosa I (LNFP I) y lacto-N-fucopentaosa III (LNFP III).
- Grupo 3: Madres *Se*⁻ y *Le*⁺, pueden secretar 3'FL, lacto-N-fucopentaose II (LNFP II) y LNFP III.
- Grupo 4: Madres *Se*⁻ y *Se*⁻, pueden secretar 3'FL, LNFP III y LNFP-V.

En cuanto a la sialilación, también puede haber ligeras diferencias debidas a variaciones en la expresión de las sialiltransferasas. El final de Gal puede ser sialilado en α 2-3 o α 2-6 o alargado en β 1-3 por lacto-Nbioso I (Gal β 1,3-GlcNAc) o en β 1-6 por N-acetil-lactosamina (Gal β 1, 4GlcNAc). Otras ramificaciones pueden ocurrir con Fuc, Neu5Ac y/o N-acetillactosamina. Además de la genética, otros factores maternos como la paridad y el modo de parto, la edad, la dieta y el estado nutricional o incluso la ubicación geográfica y la esta-

cionalidad pueden influir en el perfil de la leche materna de las HMO (Akkerman, Faas, and de Vos 2019; Azad *et al.* 2018; Bode 2015; Vandenplas *et al.* 2018).

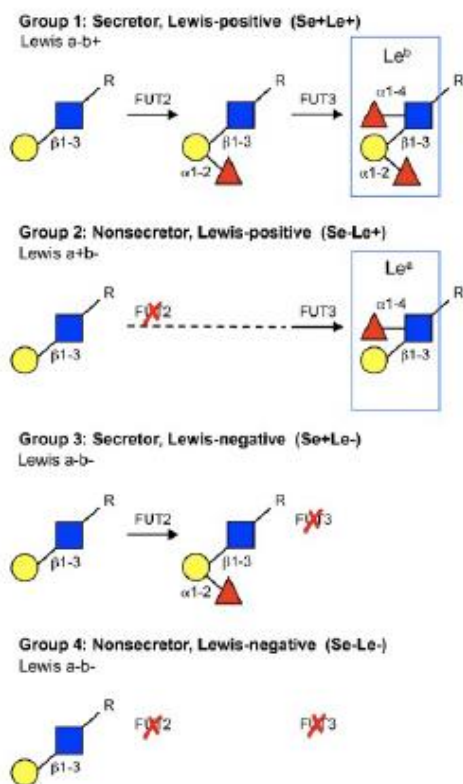


Figura 15. Clasificación de la leche materna en función de la fucosilación de HMOs codificada por la expresión de los genes del grupo sanguíneo secretor (Se) y de Lewis (Le). Grupo 1: madres Se+ y Le+; Grupo 2: Se+ y Le-; Grupo 3: madres Se- y Le+; Grupo 4: madres Se- y Le- (Bode 2012). Reproducido con permiso de Oxford University Press.

Los perfiles de HMOs se han relacionado con la microbiota de la leche materna (**Fig. 16**). Una vez ingeridos, alcanzan el área distal del intestino delgado y el colon prácticamente intactos. Son agentes prebióticos reconocidos (los primeros en la dieta del recién nacido) que estimulan el crecimiento de mi-

croorganismos beneficiosos, principalmente del género *Bifidobacterium* (dominante en el intestino del lactante) y, en menor medida, algunas cepas de *Bacteroides* y *Lactobacillus*. Como estas bacterias expresan específicamente sialidasas y fucosidasas, los oligosacáridos promueven el crecimiento de estas cepas sobre otras bacterias que no pueden utilizar HMOs como fuente de energía. Por otro lado, los oligosacáridos maternos aumentan la adhesión a la mucosa intestinal de las cepas seleccionadas, mejorando su persistencia en la mucosa (Garrido *et al.* 2016; Wickramasinghe *et al.* 2015).

Pero además, los HMOs pueden proteger a los lactantes disminuyendo la incidencia de las enfermedades intestinales bacterianas, víricas o parasitarias, actuando como antiadhesivos en las interacciones con el hospedador, de dos formas: uniéndose de forma selectiva a los patógenos o sus toxinas, inhibiendo por tanto su adherencia a los ligandos glucanos de la superficie celular de la mucosa;; o pueden unirse ellos mismos al glucocáliz de la superficie de las células epiteliales. Estos efectos se complementan con su capacidad por competir con los virus por los receptores de captación de antígenos C-lectina en las células dendríticas. También *Entamoeba histolytica* (parásito protozario muy común en muchas zonas del mundo) expresa una lectina, que es un factor de virulencia importante involucrado en la unión a las células epiteliales del intestino. Sólo los HMOs con una galactosa terminal son capaces de competir y, por tanto, ser activos. (Bode 2015; Cummings and McEver 2009; Newburg, Ruiz-Palacios, and Morrow 2005).

La metabolización parcial de los HMOs da lugar a compuestos “postbióticos” que estimulan el crecimiento de otro tipo de flora productora de butirato y propionato. Estos FAs

de cadena corta tienen un efecto trófico sobre la barrera intestinal, estimulando la liberación de mucina y modulando el sistema inmunológico, promoviendo la tolerancia inmunológica. Estas cepas, además, mantienen bajo control el crecimiento de bacterias potencialmente patógenas reduciendo los nutrientes disponibles para bacterias potencialmente dañinas. Recientemente se ha postulado una acción directa de los HMOs de la leche materna sobre bacterias comunes en las embarazadas y en los niños pequeños. Esta acción bacteriostática se ha demostrado en el caso de *Streptococcus* del grupo B, que no pueden proliferar en un medio con HMOs sialilados. Esta acción es sinérgica con antibióticos y amplía la utilidad terapéutica de estas moléculas (Lin *et al.* 2017; Xiao *et al.* 2019).

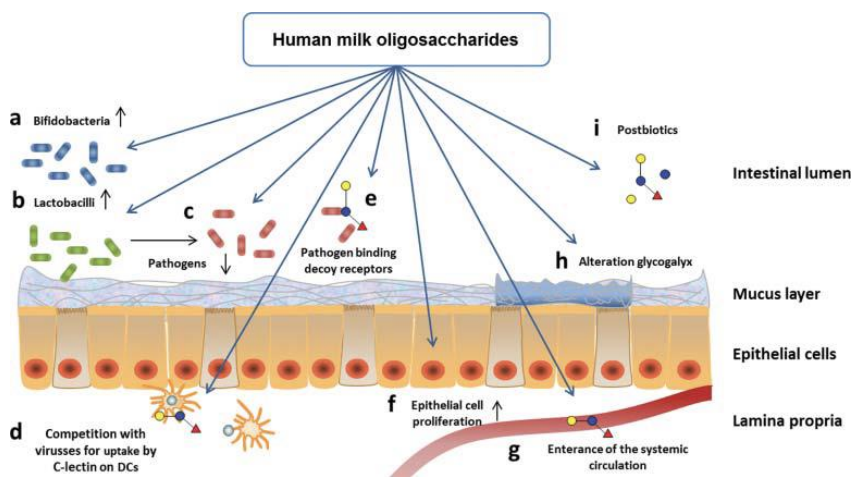


Figura 16. Efectos beneficiosos de los oligosacáridos de la leche materna (HMOs). Estimulan específicamente el crecimiento de *Bifidobacteria* (a) y *Lactobacilli* (b), compitiendo con los patógenos, que reducen su número (c). Además, compiten con los virus por la captación por los receptores de C-lectina en las células dendríticas (d) y actúan como receptores señuelo de unión a patógenos para prevenir la unión de patógenos al glucano (e). También pueden influir en la proliferación de células epiteliales (f), entrar en la circulación sistémica (g), alterar el glucocalix (h) y la metabolización parcial de los HMOs da lugar a compuestos “postbióticos” que estimulan el crecimiento de otro tipo de flora productora de butirato y propionato. (Akkerman, Faas, and de Vos 2019). Reproducido con permiso de Taylor & Francis.

Dado que la composición en oligosacáridos orchestra el desarrollo de la microbiota intestinal del bebé, se relaciona con los resultados de salud infantil a corto plazo, pero también podría tener consecuencias a largo plazo para el estado de salud y el riesgo de enfermedad más adelante en la vida. En la revisión que hemos hecho este año (Sánchez, Fente, *et al.* 2021) se ha recopilado la información disponible sobre la relación entre la genética materna, el perfil de los HMOs, la presencia/ausencia de ciertos HMOs y el establecimiento de la microbiota en el intestino de los bebés con LM. Como principales conclusiones podríamos mencionar que:

- La concentración de HMOs varía durante la lactancia y esto podría determinar el desarrollo gradual de la microbiota en el tracto gastrointestinal. El estado secretor de la madre determinaría en gran medida la composición de los HMOs y sus concentraciones en la leche materna.
- Existen diferencias significativas en la microbiota al comparar niños amamantados por madres secretoras o no. El estado secretor materno puede ser un factor importante en los bebés con microbiota comprometida, ya que se detecta una desviación más modesta en la composición de la microbiota intestinal entre los nacidos por parto vaginal y por cesárea. El estado secretor materno mostró su influencia en la composición y función de la microbiota intestinal infantil, incluso a los dos años de edad.
- Independientemente del estado secretor de la madre, una concentración más baja de un solo HMO, disialolacto-N-tetraosa (DSLNT), podría ser la causa de que los bebés

prematuros exhiban un desarrollo anormal del microbioma y desarrollen enterocolitis necrotizante.

- Más allá de la genética materna, existe una variabilidad individual en la presencia de ciertos HMO y sus concentraciones en la leche materna. Estas diferencias son determinantes en la microbiota intestinal infantil. Se encontraron correlaciones positivas y negativas entre los HMO y la abundancia relativa de bacterias. Sin embargo, en algunos casos, las relaciones son contradictorias y algunos autores creen que la composición de los HMO es solo uno de los muchos factores que regulan la colonización y la estructura de la comunidad microbiana gastrointestinal infantil.
- Existe la posibilidad de incrementar las bifidobacterias en poblaciones de riesgo, como los bebés prematuros mediante la adición de glucanos específicos, lo que ayudaría en el caso de madres no secretoras y en lactancia artificial.

Los HMOs no sólo afectan directamente a los microorganismos, también actúan alterando las respuestas de la célula huésped, provocando cambios en el glucocáliz de las células epiteliales o modulando la maduración del epitelio intestinal. Además, afectan a las células inmunitarias, reduciendo la expresión de citoquinas proinflamatorias o mostrando diferentes efectos de activación e inhibición de vías de señalización de receptores tipo Toll (TLR). Así, algunos HMOs maternos pueden inhibir receptores TLR involucrados en patologías como la fibrosis quística o el lupus eritematoso sistémico. Esto podría ser la base de la utilización de alguno de estos compuestos para el abordaje terapéutico de estas patologías con aporte nutricional (Angeloni *et al.* 2005; Autran 2018; L. Cheng *et al.* 2019).

Aunque la mayoría de los beneficios de los HMOs se deben a sus efectos locales en el intestino de los bebés, en los últimos años se ha demostrado que algunos son absorbidos, como tales o parcialmente metabolizados, y pasan a la circulación sistémica. De esta manera podrían ejercer sus efectos más allá de la luz intestinal y las superficies mucosas del intestino. Así, se ha descrito el bloqueo de la unión de los patógenos microbianos a los receptores de la superficie celular no solo en el intestino, también en el tracto urinario (Lin *et al.* 2014) o el respiratorio (Weichert *et al.* 2013).

Los beneficios de los HMOs de la leche materna se extienden más allá del periodo de lactancia. Algunos estudios apuntan que podrían mejorar la función cognitiva. Restos de ácido siálico que proviene de estos HMOs mejoran el desarrollo del cerebro en modelos animales (Jacobi *et al.* 2016). Otros estudios muestran una asociación significativa con la disminución de riesgos de alergia (Seppo *et al.* 2017). En cuanto a los estudios clínicos con los HMOs más predominantes en la leche materna, se han establecido correlaciones entre su concentración y la incidencia de enfermedades como las infecciones respiratorias o urinarias (Triantis, Bode, and Van Neerven 2018).

Hasta ahora, todos los beneficios potenciales de las HMO se relacionan con el lactante amamantado. Sin embargo, es posible que los HMO también afecten a la madre que amamanta y que los mecanismos subyacentes sean similares. Su acción probiótica y la capacidad de actuar como antiadhesivos antimicrobianos o de modular la respuesta inmune local conferiría a la madre cierta protección frente a la mastitis (Meyer, Engevik, and Aagaard 2019).

Conocidos los beneficios que los HMOs proporcionan al lactante, desde principios de este siglo se han introducido, como prebióticos en las fórmulas infantiles fructooligosacáridos (FOS), galactooligosacáridos (GOS), fructanos de tipo inulina, polidextrosa y combinaciones o mezclas de estos. Los oligosacáridos del permeado de suero de la leche de vaca y cabra, aunque menos diversos y en menor cantidad que los HMOs, representan alternativas atractivas (Bode *et al.* 2016). Para aproximar su composición a los HMOs, sobre todo en cuanto a oligosacáridos fucosilados, se han usado procesos quimioenzimáticos sobre estos subproductos de la industria láctea (Yu and Chen 2019). Las técnicas quimioenzimáticas, junto con los procesos de ingeniería metabólica microbiana, son utilizados en la actualidad para producir HMOs en cantidades suficientes para poder abordar el diseño de alimentos funcionales y nutracéuticos, además de los estudios preclínicos y clínicos para evaluarlos (Faijes *et al.* 2019). Sin embargo, para emular la función biológica de los HMOs, deben tenerse en cuenta las relaciones estructura-función, lo que supone un gran desafío para la industria biotecnológica (Walsh *et al.* 2020).

Aunque los HMOs sintetizados muestren una identidad estructural con los naturales, la introducción de estos ingredientes requiere la evaluación y aprobación de las diferentes administraciones en el mundo. En Europa deben ser designados como nuevos alimentos por la EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) y en los EE. UU deber recibir la calificación de GRAS (Generalmente Reconocido como Seguro) otorgada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). En el mercado existen varios de estos HMOs sintéti-

cos ya aprobados. Algunos de ellos como la 2'FL y la lacto-N-neotetraosa (LNnT) han sido incorporados en leches infantiles comercializadas, con buenos resultados en cuanto a seguridad, tolerancia y beneficios intestinales en estudios de intervención (Puccio *et al.* 2017; Steenhout *et al.* 2016; Vandenplas *et al.* 2018). También empiezan ya a incorporarse en productos destinados a un público más amplio (Walsh *et al.* 2020). Se prevé la incorporación al mercado internacional de más HMOs a medida que vayan autorizándolos las distintas administraciones. Esto permitirá mejorar la nutrición pediátrica, pero también puede ser una oportunidad para expandir su uso en aplicaciones nutracéuticas y mejorar la salud en las poblaciones humanas. En la **tabla 2** se presentan algunos de los productos que ya están siendo utilizados y los efectos sobre la salud que supone su adición.

Tabla 2. Efectos sobre la salud de los oligosacáridos de la leche materna utilizados en la mejora de fórmulas infantiles y suplementos nutricionales, resumen de evidencias (ensayos clínicos, estudios de cohortes y metaanálisis).

Componente	Uso comercial	Efecto sobre la salud	Referencia
2'FL	Fórmula infantil	Crecimiento comparable al de los bebés lactados de forma natural. Menor incidencia de enfermedades respiratorias e intestinales	(Leung <i>et al.</i> 2020; Marriage <i>et al.</i> 2015)
2'FL/LNnT	Fórmula infantil	Deposiciones más blandas. Menos despertares nocturnos. Menos bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, uso de antipiréticos y de antibióticos. Firma metabólica similar a la de los bebés lactados de forma natural.	(Puccio <i>et al.</i> 2017; Riechmann <i>et al.</i> 2020; Steenhout <i>et al.</i> 2016)
2'FL/LNnT	Suplemento nutricional para adultos.	Mejora en la flora intestinal (<i>Bifidobacterium</i> spp.) en pacientes con síndrome de intestino irritable.	(Iribarren <i>et al.</i> 2020)

4.3. COMPUESTOS NITROGENADOS

4.3.1. Compuestos no proteicos

La fracción de nitrógeno no proteico representa aproximadamente el 25% del nitrógeno total y comprende muchas moléculas bioactivas. Un 10-15% son péptidos endógenos y el resto proviene de urea, nucleótidos, poliaminas, carnitina, creatina, aminoácidos libres, DNA y RNA.

4.3.1.1. *Aminoácidos libres (FAAs)*

Además de las proteínas, la leche humana contiene aminoácidos libres (FAAs), que son una buena fuente de nitrógeno para el lactante, están disponibles directamente para su absorción sin la digestión previa. La forma ligada a proteínas, para cada AA individual, disminuye durante la lactancia, en correlación con las necesidades proteicas del bebé para el crecimiento (da Costa *et al.* 2010). Por el contrario, los niveles de FAAs muestran dinámicas durante la lactancia que son altamente específicas para cada AA: mientras que los niveles de algunos FAAs disminuyen en los primeros 3 meses de lactancia, otros permanecen estables o aumentan bruscamente. Sorprendentemente, estas dinámicas de los FAAs durante la lactancia son una constante a nivel mundial. Este hecho sugiere que están estrechamente regulados a lo largo de la lactancia y, en consecuencia, que podrían tener funciones específicas en el neonato en desarrollo. Así, glutamina, glutamato, glicina, serina y alanina, aumentan constantemente en los primeros 3 meses de lactancia. Por el contrario, los niveles de la mayoría de los demás FAAs permanecen relativamente estables a lo largo de la lactancia (Van Sadelhoff *et al.* 2018).

El glutamato y la glutamina son los más FAAs más abundantes. La edad gestacional es determinante de los niveles de glutamina libre en la leche materna. En el primer mes de lactancia, los niveles de glutamina libre en la leche de madres de prematuros son casi tres veces inferiores a los observados en la leche a término. En los recién nacidos, la glutamina y el glutamato dietéticos son factores tróficos de las células epiteliales intestinales. Por ello, van a mejorar la función de la barrera intestinal, influyendo en el desarrollo de las células inmunitarias. Además, se ha constatado que ejercen efectos antiinflamatorios y modifican la microbiota intestinal, lo que podría desempeñar un papel en la sensibilización alérgica (van Sadelhoff et al. 2020). Los hallazgos que relacionan los niveles de glutamato y glutamina con la antropometría infantil son también sorprendentes, se asocian positivamente con el incremento de talla y peso en los bebés (Larnkjær *et al.* 2016). En esta línea, se ha constatado que la leche para niños (que ganan más peso y talla en ese periodo) tiende a tener niveles más altos de glutamina y glutamato libres que la leche para las niñas en los primeros 3 a 4 meses de lactancia (Baldeón *et al.* 2019). La ingesta estimada de glutamina libre en lactantes amamantados es hasta 4,5 veces superior a la ingesta diaria aceptable (IDA) establecida por la EFSA (EFSA Panel on Dietetic Products 2014) para los lactantes, por ello algunos autores opinan que, dado que no hay razón para suponer que la alimentación con leche materna no sea segura para los bebés, establecer una IDA por debajo del rango de la ingesta normal con una dieta segura como es la lactancia natural, parece inapropiado (Koletzko 2018).

La leche materna no solo se adapta a las necesidades nutricionales e inmunológicas del lactante, su composición también varía a lo largo del día. Las fluctuaciones circadianas en algunos componentes bioactivos, como el triptófano, transfieren información cronobiológica de la madre al niño para ayudar al desarrollo del reloj biológico (Fig. 17) (Italianer *et al.* 2020). ¿Podríamos pensar en un futuro en fórmulas infantiles formuladas por sexo y para día y noche?

Compound Group	Circadian Variation Identified	No Circadian Variation Identified	Inconclusive
Carbohydrates		Carbohydrates	Lactose, glucose, glucose 6-phosphatase, glucose 1-phosphate, UDP-glucose, UDP-galactose
Proteins	Individual amino acids i.e., tryptophan	Total protein, BSSL, total nitrogen	Urea, cobalamin, delta-sleep-inducing peptide, serum-stimulated lipase, lipoprotein lipase, superoxide dismutase, glutathion peroxidase 3, amylase
Fats	Fats, triacylglycerol, cholesterol	Fatty acids	Sphingomyelin and phospholipids
Vitamins		A, B1-3, B6, B8, B11, B12, E, choline	
Trace elements and electrolytes	iron	Ca, Cu	Zn, P, Mg, Cu/Zn-SOD, I2, I-, molybdenum
Hormones	Melatonin, cortisol, cortison		Leptin, prolactin, PTHrP
Immune factors			IgA, IgG, IgM, cytokines, interleukins, TNF- α , TGF- β , IFN- γ , lactoferrin, C3, C4, lysozyme, EGF
Other bioactive factors			Nucleotides, antioxidant activity, carotenoids, miRNA's, citrate, malondialdehyde, perchlorate, thiocyanate, oligosaccharides

UDP: Uridine diphosphate. BSSL: Bile salt-stimulated lipase. PTHrP: parathyroid hormone related protein. Ig: immunoglobulin. TNF- α : tumor necrosis factor- α . TGF- β : transforming growth factor. IFN- γ : interferon- γ . HMO: human milk oligosaccharides. SOD: superoxide dismutase.

Figura 17. Evidencias de la variación circadiana de algunos de los componentes de la leche humana. (Italianer *et al.* 2020). Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Los niños alimentados con fórmula artificial exhiben un aumento de peso más rápido, un perfil microbiano fecal diferente,

así como niveles elevados de insulina sérica, factor de crecimiento de insulina 1 (IGF-1) y aminoácidos de cadena ramificada. Dado que la fórmula infantil contiene más proteínas y menos aminoácidos libres que la leche materna, se cree estos pueden ser factores clave que expliquen las diferencias fenotípicas entre los lactantes. Sin embargo, un estudio preclínico en monos Rhesus alimentados con fórmula baja en proteínas y alta de FAAs, similar a la leche materna, ha avanzado que, aunque el crecimiento y el rendimiento metabólico de los bebés era más similar a los bebés alimentados de forma natural, no fue suficiente para revertir el crecimiento acelerado y el fenotipo inductor de insulina específico de las formulas artificiales (He *et al.* 2020).

4.3.1.2. Taurina

La taurina, un derivado de la cisteína que contiene el grupo tiol, es el único ácido sulfónico natural conocido. Se clasifica como un aminoácido, pero al carecer del grupo carboxilo, no es estrictamente uno. La taurina es muy abundante en la leche materna. Se ha demostrado que, en el recién nacido, la actividad hepática de ciertas enzimas que participan en el metabolismo de taurina es escasa, por lo que es imprescindible un aporte exógeno. Su presencia es especialmente relevante en tejidos excitables, en células que originan sustancias oxidantes y en aquellos órganos donde se generan gran cantidad de productos tóxicos. Alcanza concentraciones especialmente elevadas en el sistema nervioso central (mayores aún en los recién nacidos y durante los primeros meses de vida), en la retina y en los granulocitos. Debido a su capacidad osmorreguladora, se considera que las elevadas concentraciones de taurina en el

cerebro, como las observadas en lactantes alimentados con leche materna, podrían proteger al sistema nervioso de los efectos adversos debidos tanto a la hipo como a la hiperosmolaridad (Heird 2004). Los recién nacidos prematuros son más vulnerables a la deficiencia de taurina debido a la baja capacidad de síntesis endógena y una mayor pérdida renal (Wharton *et al.* 2004). También puede ayudar en la absorción de grasas a través de su conjugación con los ácidos biliares. De hecho, los niños que la ingieren en cantidad suficiente absorben mejor las grasas (Ripps and Shen 2012).

La leche materna tiene la cantidad adecuada de taurina para proteger las células cerebrales de los desequilibrios osmóticos y del estrés oxidativo. La leche de vaca, base para la formulación de las leches artificiales, es deficitaria en taurina. La utilización de fórmulas infantiles pobres en este nutriente se ha asociado a problemas en la visión y la audición, así como secreción disminuida de ácidos biliares, menor absorción de grasas y colestasis hepática (Ripps and Shen 2012). No hay estudios que relacionen la adición de taurina a las fórmulas con problemas en los niños y la mayoría de las fórmulas infantiles comercializadas añaden taurina a niveles de la leche materna.

4.3.1.3. Carnitina

La carnitina, producida a partir de los aminoácidos lisina y metionina, es un componente importante y altamente disponible de la leche materna. La principal función de la carnitina es facilitar el transporte de los FAs de cadena larga a través de la membrana mitocondrial, facilitando su metabolismo. En el recién nacido, además de favorecer la utilización de FAs, inhibe la

proteólisis muscular neoglucogénica y tendría un efecto neuro-protector (Campoy *et al.* 1994; Tang *et al.* 2016). En los lactantes, las concentraciones plasmáticas de carnitina sufren un marcado descenso poco después del nacimiento y este hecho incrementa la importancia del suplemento exógeno de carnitina. La ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) recomienda, desde 1991, que las fórmulas para recién nacidos de bajo peso contengan L-carnitina en concentraciones al menos similares a las de la leche materna (Aggett *et al.* 1991; Koletzko *et al.* 2005).

4.3.2. Proteínas

El proteoma de la leche humana es muy complejo: más de 1500 compuestos diferentes, muchos de los cuales no han sido bien descritos todavía y sus funciones son desconocidas (Beck *et al.* 2015). Por otra parte, los lactantes tienen una baja capacidad proteolítica y una mayor permeabilidad del epitelio intestinal. Esto explica que, como veremos, las proteínas de la leche materna no solamente apoyen el crecimiento del lactante, sino que cumplen otras muchas funciones que aseguran la maduración de sus órganos y sistemas y lo protegen frente a carencias específicas y a patógenos. Del total de proteínas, 83 son diferencialmente abundantes. Además, algunos de los péptidos liberados en su digestión parcial también presentan bioactividad. En la siguiente sección hacemos un resumen de las aplicaciones funcionales de algunas de las proteínas de la leche materna junto con los beneficios para la salud que aportan (**Fig. 18**). Las evidencias clínicas de su uso como componentes funcionales se han resumido en la **tabla 3**.

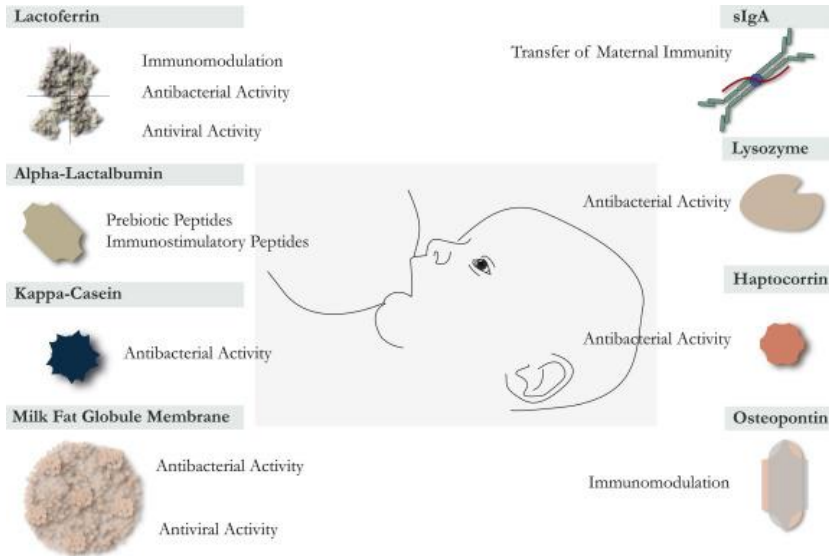


Figura 18. Funciones de algunas de las proteínas bioactivas de la leche materna (Lönnerdal 2016). Reproducido con permiso de Elsevier.

4.3.2.1. Caseínas

En cuanto a las caseínas, su concentración es la más baja de todas las especies, lo que se corresponde con la lenta tasa de crecimiento de los bebés humanos. Podemos encontrar pequeñas cantidades de α 1-caseína y, en mayor proporción, β - y κ -caseína, pero no α 2-caseína, presente en la leche bovina. La κ -caseína estabiliza las α - y β -caseínas insolubles, formando una suspensión coloidal (la micela de caseína) (Lönnerdal, Woodhouse, and Glazier 1987; Zhu and Dingess 2019).

La κ -caseína, así como su hidrolizado, glicomacropéptido (GMP), están unidas a oligosacáridos complejos que, de forma similar a los glucanos de la mucosa, pueden unirse a los patógenos (Lönnerdal 2016). Por su parte, el GMP puede actuar como un factor bifidogénico (O’Riordan *et al.* 2018). El GMP contiene niveles muy bajos de fenilalanina y se usa en produc-

tos alimenticios para el manejo nutricional de niños con fenilcetonuria (Daly, Evans, Pinto, Ashmore, *et al.* 2020; Daly, Evans, Pinto, Jackson, *et al.* 2020). Más allá de su utilidad nutricional, se ha ensayado el GMP para reducir la respuesta glucémica con buenos resultados en adultos (Hoefle *et al.* 2019).

La digestión de las caseínas produce otros péptidos con una amplia variedad de propiedades relevantes. Es conocido el efecto inhibitorio de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), de varios péptidos derivados de la caseína. Entre ellos, el péptido denominado C12 (FFVAPFEVFGK) que demostró una reducción significativa en la presión arterial sistólica y diastólica (Cadée *et al.* 2007), está actualmente disponible comercializado por la compañía DMV International (Veghel, Holanda), para la elaboración de nutracéuticos. La angiotensina II, generada por la ECA, puede promover el estrés oxidativo y la neuroinflamación, lo que conduce a la neurodegeneración y al envejecimiento cerebral (Labandeira-García *et al.* 2017). Se ha sugerido que los inhibidores de la ECA centralmente activos y los bloqueadores de los receptores de angiotensina pueden reducir el riesgo de Alzheimer o retrasar su progresión, independientemente de su efecto reductor de la presión arterial (Fazal *et al.* 2017). El tripéptido antihipertensivo Met-Lys-Pro (MKP), derivado de la caseína bovina, ha sido ensayado en modelos animales mostrando potencial como agente terapéutico para la función cognitiva (Min *et al.* 2017). Recientemente, un estudio (Yuda *et al.* 2020) mostró que la suplementación con MKP puede mejorar la función cognitiva en adultos sin demencia, con buena tolerabilidad y sin efectos secundarios relacionados con el tratamiento, durante las 24 semanas de tratamiento y 2 semanas después

del tratamiento. Otros péptidos derivados de la caseína y con alta proporción de prolina, como la colostrina, presente en el calostro humano, pero también en el bovino y caprino, modifican la expresión de los genes implicados en la síntesis de la proteína b-amiloide, elevan la expresión de las proteasas que eliminan la acumulación de la proteína b-amiloide y mejoran el daño inflamatorio y oxidativo. La colostrina ha mostrado un efecto psicoestimulador en animales y en humanos. Este péptido, se ha ensayado con éxito en enfermos de Alzheimer, mostrando efectos clínicos demostrables sin efectos secundarios (Janusz and Zablocka 2010; M. G. Stewart 2008). En la actualidad está disponible un nutracéutico Colostrin® (ReGen Therapeutics Ltd., Londres, Reino Unido) para su utilización en neurología y enfermedades degenerativas. Otro lisado de caseína, Ditrmino®, se ha ensayado con éxito para favorecer la eliminación de las infecciones por papiloma virus y sus lesiones asociadas (Pingarrón *et al.* 2019). En la actualidad está disponible en las farmacias para su venta como nutracéutico.

4.3.2.2. Proteínas séricas

Las proteínas séricas incluyen, entre otras: a-lactoalbúmina, lactoferrina, inmunoglobulina A secretora (IgAs), lisozima, osteopontina, haptocorrina, además de enzimas. No existe b-lactoglobulina en la leche materna. Aunque se ha encontrado b-lactoglobulina en la leche de mujeres lactantes que consumen leche de vaca, en la última revisión sobre el tema se afirma que, para más del 99% de los bebés con alergia a las proteínas de la leche de vaca comprobada, la leche materna de

una mujer que consume leche de vaca contiene una cantidad de alérgeno lácteo insuficiente para desencadenar una reacción alérgica (Munblit *et al.* 2020).

4.3.2.2.1. *α*-lactoalbumina

La α -lactoalbúmina es una proteína del suero de la leche humana que constituye más de un tercio de la proteína total en la leche materna, a diferencia de la leche de vaca en la que se encuentra en cantidades muy inferiores. Tiene actividad prebiótica sobre *Bifidobacterium*. Además, sus péptidos parcialmente digeridos también tienen actividad biológica. Se unen al calcio, hierro y zinc, lo que incrementa su absorción y ejercen una acción antimicrobiana principalmente contra bacterias gram-positivas. Estas actividades biológicas se han comprobado también con α -lactoalbúmina bovina agregada a las fórmulas infantiles (Layman, Lönnnerdal, and Fernstrom 2018; Maase 2004; Sandström *et al.* 2008; Wada and Lönnnerdal 2014).

Pero la mayoría de los usos de la α -lactoalbúmina se derivan de su composición única de aminoácidos: el triptófano, un precursor del neurotransmisor serotonina, que se ha relacionado con funciones del sistema nervioso central como el apetito, el sueño, la memoria y el aprendizaje, la regulación de la temperatura, el estado de ánimo, el comportamiento y la maduración de las neuronas y las conexiones sinápticas; la cisteína, aminoácido azufrado que estimula la producción de glutatión que desempeña un papel importante en la protección de las células contra el estrés oxidativo; y los aminoácidos de cadena ramificada, leucina, isoleucina y valina, estimulan el ana-

bolismo postprandial de las proteínas musculares (Layman, Lönnnerdal, and Fernstrom 2018). Por todo esto, su adición a las formulas infantiles las hace más parecidas a la leche materna y apoya el desarrollo y crecimiento infantil. Pero también se usa en suplementos para adultos para proteger la masa muscular en adultos mayores o en atletas y para para modificar los resultados neurológicos o conductuales como el sueño y el estado de ánimo (English *et al.* 2016; Murphy *et al.* 2016; Scrutton *et al.* 2007).

Más allá de su actividad funcional en la alimentación, esta proteína de la leche materna puede tener aplicaciones clínicas en terapéutica o para mejorar la función inmunológica. La forma oligomérica de la a-lactoalbumina conjugada con ácido oleico, específica de la leche materna, es conocida como HAMLET (*human a-lactoalbumin made lethal to tumor cells*). Esta proteína exhibe actividad anticancerígena en alrededor de 50 tipos diferentes de células cancerosas para las que se ha probado. Para la producción a gran escala de la variante humana de la a-lactoalbumina se utilizan cultivos microbianos y animales transgénicos. HAMLET ha sido utilizada con éxito en oncología: instilada *in situ* antes de la resección de tumores en la vejiga, mejorando el pronóstico de este tipo de cáncer; en aplicación tópica en papilomas, logrando la remisión completa de las lesiones en más del 90% de los pacientes tratados y sin efectos secundarios significativos (Brisuda *et al.* 2021; Gibbs 2006; Gustafsson *et al.* 2004; Mossberg *et al.* 2007; Rath *et al.* 2015; Wang *et al.* 2008).

Otra posible aplicación terapéutica de la a-lactoalbumina materna es en el tratamiento de la epilepsia. Se ha demostrado

que esta proteína es eficaz en algunos modelos animales de epilepsia y epileptogénesis y en pacientes con epilepsia (De Caro *et al.* 2019; Errichiello *et al.* 2011; Russo *et al.* 2012).

4.3.2.2.2. *Lactoferrina*

Es una glicoproteína multifuncional que se presenta en altas concentraciones en el calostro y, aunque en menor concentración, también está presente en la leche materna madura. Juega un papel muy importante en la protección frente a patógenos (bacterias, hongos y virus) y en la regulación inmunológica en los primeros meses del bebé. Se ha revelado además como una glicoproteína con muchas acciones farmacológicas, incluidas las acciones antimicrobianas, antivirales e inmunomoduladoras, pero también anticancerígenas (**Fig. 19**) (Elzoghby *et al.* 2020).

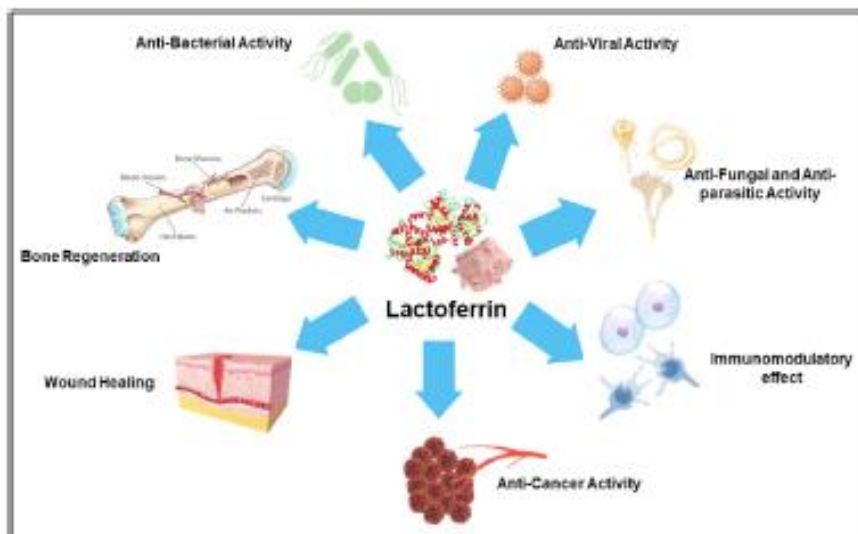


Figura 19. Posibles funciones farmacológicas de la lactoferrina de la leche humana. (Elzoghby *et al.* 2020). Reproducido con permiso de Elsevier.

El efecto antimicrobiano fue la primera actividad protectora de la lactoferrina en ser identificada. Es una proteína de la familia de la transferrina que presenta un grado de saturación en hierro bajo, lo que hace que retenga el hierro necesario como factor de crecimiento de los patógenos, de ahí su efecto bacteriostático. El secuestro del hierro también se ha relacionado con la prevención de la formación de biofilms bacterianos y con su actividad frente a los hongos (Fernandes and Carter 2017; Superti 2020).

Su acción bactericida no depende del hierro y sí de su interacción directa con el ácido lipoteicoico de bacterias gram positivas o los liposacáridos de las gram negativas. La acción de la lactoferrina frente a bacterias gram negativas es sinérgica con la lisozima, presente también en la leche materna en concentraciones relativamente importantes. Los complejos formados con el lipopolisacárido bacteriano (cargado negativamente) crean agujeros en la membrana externa a través de los cuales la lisozima penetra la membrana externa, obteniendo así acceso y degradando la matriz de proteoglicanos, lo que resulta en una acción bactericida (Ellison 3rd and Giehl 1991).

La acción amebicida de la lactoferrina también se explica por su unión a la membrana lipídica del parásito, lo que provoca su alteración y daño (León-Sicairos *et al.* 2006).

La actividad antiviral de la lactoferrina también se ha estudiado mucho, pero sobre todo se trata de estudios *in vitro* y no tanto ensayos clínicos. Se han identificado algunos de los mecanismos, como la inhibición de la adhesión viral a la célula huésped, evitando la entrada del virus en la célula, mediante la unión directa a la superficie del virus o la eliminación de hierro (Ward, Paz, and Conneely 2005). Pero también se ha encon-

trado lactoferrina en el núcleo celular por lo que su acción también podría ser intracelular (Berlutti *et al.* 2011). Recientemente se ha postulado la LM temprana, por su alto contenido en lactoferrina, como protección frente a la infección por coronavirus (Peroni and Fanos 2020).

Las propiedades antimicrobianas directas de la lactoferrina son complementadas por propiedades inmunomoduladoras, debidas a su capacidad para interactuar con numerosas dianas celulares y moleculares. A nivel celular, modula la migración, maduración y funciones de las células inmunes. A nivel molecular, además de la unión del hierro, las interacciones con la superficie celular, explican sus propiedades moduladoras (Legrand 2012).

Al ser una glicoproteína de unión al hierro, se plantea la hipótesis de que la lactoferrina desempeñe un papel clave en la homeostasis de este mineral. Se ha detectado en las células del borde en cepillo un receptor específico de lactoferrina lo que explicaría la mayor eficacia en la absorción de este mineral (Kawakami and Lonnerdal 1991).

La lactoferrina ha demostrado ser un agente prometedor para la reducción patologías prevalentes en neonatos. Es una proteína muy similar entre especies, la homología entre la leche humana y la de vaca es del 77%. La purificación de lactoferrina bovina ha permitido el empleo de lactoferrina bovina en fórmulas infantiles y esta suplementación aporta múltiples beneficios en la prevención de infecciones en recién nacidos, prematuros y a término, así como en la reducción de la morbilidad y mortalidad (Sharma, Shastri, and Sharma 2017; Superti 2020).

La producción a gran escala de lactoferrina humana recombinante, en *Aspergillus awamori* (Agennix, Houston, Texas,

EE.UU), arroz (Ventria Bioscience, Sacramento, California, EE.UU) y en vacas transgénicas (Pharming, Leiden, Holanda), ha permitido la realización de múltiples ensayos clínicos que demuestran su potencial como agente antimicrobiano con eficacia clínica en el tratamiento de enfermedades infecciosas en niños y adultos.

Son conocidas también las actividades antiinflamatorias, antioxidantes, inmunomoduladoras y antitumorales *in vitro* y en estudios con animales (Appelmeik *et al.* 1994; Tung *et al.* 2013). Existen también ensayos clínicos con resultados prometedores en cáncer de colon, de pulmón y mama (ver **tabla 3**). Además, puede internalizarse en el núcleo celular, el sitio de acción de la mayoría de los fármacos contra el cáncer. Se ha utilizado como ligando de direccionamiento para lograr la administración activa al tejido tumoral de fármacos contra el cáncer (**Fig. 20**) (Abdelmoneem *et al.* 2020).

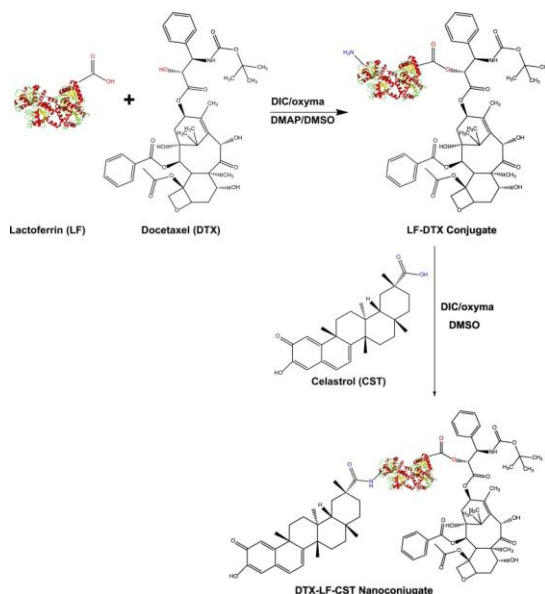


Figura 20. Diagrama de preparación de nanoconjugados de lactoferrina-DTX-CST. Docetaxel (DTX), celestrol (CST). (Abdelmoneem *et al.* 2020). Reproducido con el permiso de Elsevier.

4.3.2.2.3. *Lisozima*

Es otra de las proteínas con acción frente a los patógenos presente en la leche materna. Se encuentra intacta en el intestino del bebé y allí actúa contra las bacterias gram negativas y gram positivas (Ellison 3rd and Giehl 1991; Lönnnerdal 2016). Algunos estudios apoyan el uso combinado de activos lácteos que potencian sinérgicamente sus efectos. Es el caso del uso de lactoferrina y lisozima humanas recombinantes para disminuir significativamente la diarrea aguda en niños y para la mejora en niños de la salud intestinal en general (W. D. Cheng *et al.* 2019; Zavaleta *et al.* 2007).

4.3.2.2.4. *Inmunoglobulina A secretora de la leche humana*

La protección del lactante contra los patógenos es la única bioactividad significativa de la inmunoglobulina A secretora (IgAs). El calostro humano puede contener concentraciones de anticuerpos de hasta 12 g/L. En la leche madura se conserva esta capacidad de proporcionar una protección sólida contra patógenos con aproximadamente 1 gramo de inmunoglobulina por litro de leche. La IgAs presente en la leche humana es resistente a la digestión proteica y se encuentra intacta en el intestino de los bebés amamantados. Su acción frente a patógenos se basa en la exclusión inmunitaria que involucra principalmente anticuerpos monoclonales dependientes de células T, con alta especificidad hacia los antígenos de superficie del patógeno. Pero, además, tiene una actividad contra los patógenos no específica promoviendo el desarrollo inicial de la microbiota beneficiosa del recién nacido. Aunque la mucosa

intestinal es capaz de producir IgAs, la cantidad encontrada en el intestino de los niños con alimentación natural supera a la de los alimentados con fórmula. Además, el lactante recibe anticuerpos frente a los antígenos a los que ha estado expuesta su madre (Dunne-Castagna, Mills, and Lönnnerdal 2020; Hill and Newburg 2015; Lönnnerdal 2016).

La inoculación repetida de un antígeno a vacas lecheras en gestación puede estimular una mayor producción de altos niveles de inmunoglobulina calostrual contra ese antígeno objetivo, lo que genera como resultado calostro bovino hiperinmune (*hyperimmune bovine colostrum*, HBC). El HBC se ha usado con éxito para tratar la diarrea en niños y para la profilaxis antimicrobiana específica en adultos sanos (Otto *et al.* 2011; Tawfeek, Najim, and Al-Mashikhi 2003). El HBC está disponible en Australia en forma de tabletas (Travelan™, Anadis, Campbellfield, Victoria, Australia) para la prevención de la diarrea del viajero. En la actualidad hay ensayos en marcha para producir a gran escala y de forma económica anticuerpos frente a Covid-19 con HBC (Nili *et al.* 2021).

4.3.2.2.5. *Osteopontina*

Es una proteína muy glucosilada y fosforilada cuya concentración en la leche materna es relativamente alta (140 mg/L) (Schack *et al.* 2009). Se ha estudiado su papel no solo en la remodelación ósea, sino también en la modulación de la inflamación y en la función inmune (Haschke, Haiden, and Thakkar 2016). La osteopontina puede actuar como portador de lactoferrina y por lo tanto hacer que otras proteínas inmu-

nomoduladoras mejoren aún más la competencia inmunológica (Azuma *et al.* 2006). La adición de osteopontina a la leche maternizada infantil, a concentraciones similares a la de la leche humana, asemeja las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas a las de los bebés alimentados de forma natural. Así, a los cuatro meses de edad, los bebés amamantados o alimentados con una fórmula suplementada con osteopontina, tienen menos episodios de fiebre y una respuesta inmunitaria menos proinflamatoria (mostraron niveles más bajos de TNF- α proinflamatorio y niveles más altos de interleucina-2) en comparación con el grupo de fórmula estándar. Los niveles de TNF- α más altos en lactantes alimentados con fórmula, en comparación con los lactantes amamantados, se han interpretado como una respuesta inmune proinflamatoria a la alimentación temprana con fórmula (Kainonen, Rautava, and Isolauri 2013; Lönnerdal 2016). La función inmunomoduladora de la osteopontina ha sido constatada en otros ensayos clínicos (West *et al.* 2017). Otras funciones, relacionadas con el neurodesarrollo, se han puesto de relieve en ensayos con animales (Joung *et al.* 2020).

Tabla 3. Efectos sobre la salud de los componentes nitrogenados de la leche materna utilizados en la mejora de fórmulas infantiles, suplementos alimentarios, nutracéuticos y preparados farmacéuticos. Resumen de evidencias (ensayos clínicos, estudios de cohortes y metaanálisis).

Componente	Uso comercial	Efecto sobre la salud	Referencia
Glutamina	Suplemento enteral	Reduce las tasas de infección invasiva sin afectar al crecimiento ni a la mortalidad.	(Moe-Byrne, Brown, and McGuire 2016)
Glicomacropéptido (GMP)	Suplemento nutricional	Manejo nutricional de fenilcetonúricos. Reducción de la respuesta glucémica en adultos.	(Daly, Evans, Pinto, Ashmore, <i>et al.</i> 2020; Hoefle <i>et al.</i> 2019)

Componente	Uso comercial	Efecto sobre la salud	Referencia
Péptido derivado de la caseína, C12	Nutracéutico	Reducción significativa en la presión arterial sistólica y diastólica.	(Cadée <i>et al.</i> 2007)
Péptido derivado de la caseína, Met-Lys-Pro (MKP),	Nutracéutico	Mejora de la función cognitiva en adultos sin demencia, con buena tolerabilidad y sin efectos secundarios.	(Yuda <i>et al.</i> 2020)
Péptido derivado de la caseína, Colostrinin®	Nutracéutico	Efectos clínicos demostrables, sin efectos secundarios, en enfermos de Alzheimer.	(Janusz and Zablocka 2010; M. G. Stewart 2008)
Hidrolizado de caseína, Ditriamino®	Nutracéutico	Acción contra el Papilomavirus.	(Pingarrón <i>et al.</i> 2019)
a-lactoalbumina bovina	Fórmula infantil	Incrementa la absorción de hierro. Crecimiento similar a los alimentados con leche materna.	(Sandström <i>et al.</i> 2008; Trabulsi <i>et al.</i> 2011)
a-lactoalbumina bovina	Suplemento nutricional	Protege la masa muscular en adultos mayores o en atletas. Mejoras en el sueño y el estado de ánimo.	(English <i>et al.</i> 2016; Murphy <i>et al.</i> 2016; Scrutton <i>et al.</i> 2007)
HAMLET (<i>a-lactoalbumin made lethal to tumor cells</i>)	Preparado farmacéutico para instilación en vejiga	Mejora del pronóstico en cáncer de vejiga	(Mossberg <i>et al.</i> 2007)
HAMLET	Preparado farmacéutico para aplicación tópica en condilomas.	Remisión completa de las lesiones en más del 90% de los pacientes tratados, sin efectos secundarios significativos.	(Brisuda <i>et al.</i> 2021; Gibbs 2006)
Lactoferrina bovina	Fórmula infantil	Aumento de la absorción del hierro. Reducción del riesgo de sepsis bacteriana, menos enterocolitis necrotizante, menos diarrea y menor mortalidad. Menor prevalencia de síntomas respiratorios y gastrointestinales. Menor incidencia de sepsis por hongos en prematuros.	(Ke <i>et al.</i> 2015; King Jr <i>et al.</i> 2007; Manzoni <i>et al.</i> 2009, 2012; Motoki <i>et al.</i> 2020; Ochoa <i>et al.</i> 2013, 2020)
Lactoferrina bovina	Nutracéutico para adultos	Reducción del crecimiento de pólipos adenomatosos en colon. Mejora de la supervivencia en cáncer de mama.	(Kozu <i>et al.</i> 2009; Sun <i>et al.</i> 2012)

Componente	Uso comercial	Efecto sobre la salud	Referencia
Lactoferrina humana recombinante	Nutraceutico para niños	Los bebés prematuros que la reciben muestran tendencia a una menor morbilidad infecciosa y cambios en el microbioma fecal.	(Sherman, Adamkin, <i>et al.</i> 2016; Sherman, Sherman, <i>et al.</i> 2016)
Lactoferrina humana recombinante	Nutraceutico para adultos	Reducción de la mortalidad en adultos con sepsis severa. Incremento de la eficacia de las terapias de erradicación de H pylori. Disminución de la diarrea postantibiótico en pacientes de edad avanzada. Incremento de la eficacia de la terapia estándar de interferón (IFN) y ribavirina en hepatitis C y otras infecciones virales. Reducción de la sintomatología y la duración del resfriado común. Aumento de la supervivencia en cáncer de pulmón.	(De Bortoli <i>et al.</i> 2007; Digumarti <i>et al.</i> 2011; Guntupalli <i>et al.</i> 2013; Kaito <i>et al.</i> 2007; Laffan <i>et al.</i> 2011; Parodi 2007; Vitetta <i>et al.</i> 2013)
Lactoferrina y lisozima humanas recombinantes	Nutraceutico para niños	Tratamiento de la diarrea aguda en niños y mejora de la salud intestinal en general.	(W. D. Cheng <i>et al.</i> 2019; Zavaleta <i>et al.</i> 2007)
Calostro bovino hiperinmune, HBC	Travelan® tabletas	Previene la diarrea del viajero.	(Otto <i>et al.</i> 2011)
Osteopontina bovina (Lacprodan® OPN-10)	Fórmula infantil	Menos episodios de fiebre y una respuesta inmunitaria menos proinflamatoria.	(Lönnerdal <i>et al.</i> 2016; West <i>et al.</i> 2017)

4.4. FACTORES DE CRECIMIENTO

La leche materna es rica en factores de crecimiento (*growth factors*, GF), que parecen tener un papel importante en los primeros momentos de la vida, favoreciendo el crecimiento y el desarrollo del niño. Algunos se encuentran en concentraciones mayores en el calostro y otros aumentan su concentración en la leche madura (Bardanzellu, Fanos, and Reali 2017). Los GF

resisten las condiciones del aparato digestivo del lactante y llegan al torrente circulatorio intactos, pudiendo alcanzar los órganos diana en forma bioactiva (**Fig 21**). Entre otros, podemos citar el factor de crecimiento similar a insulina tipo I (*insulin-like growth factor*, IGF-I) o el factor de crecimiento transformante (*transforming growth factor beta*, TGF- β).

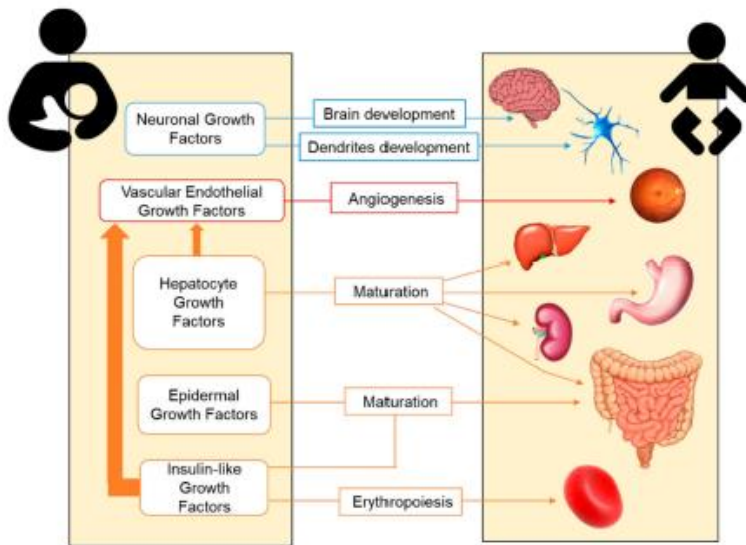


Figura 21. Transferencia de factores de crecimiento con la leche materna y sus efectos tróficos en el crecimiento y maduración de los órganos y sistemas del niño (Gila-Díaz *et al.* 2019). Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

El EGF se encuentra en el intestino del lactante, donde ejerce su función en la maduración y reparación intestinal (Chang and Chao 2002). Puede limitar la diseminación de patógenos entéricos y potencialmente prevenir infecciones sistémicas en los recién nacidos. Además, tiene efectos en diversos órganos y sistemas a través de la activación del receptor de los factores de crecimiento en las células epiteliales neonatales (Knoop *et al.* 2020).

El BDNF es una proteína que, junto con otra proteína relacionada, el factor neurotrópico ciliar (CNTF), se detectan en la leche materna hasta 90 días después del nacimiento. El contenido en la leche materna humana de factores neurotróficos y citoquinas podría influir en el desarrollo postnatal del sistema nervioso entérico. El potente papel modulador en la actividad neuronal entérica y en la comunicación sináptica del BDNF es capaz de mejorar la señalización del sistema nervioso entéricos y, por lo tanto, promover el peristaltismo intestinal que, con frecuencia, es pobre en el lactante nacido pretérmino (Boesmans *et al.* 2008; Fichter *et al.* 2011).

El factor IGF-1 es un polipéptido de 70 aminoácidos de cadena única que es miembro de una superfamilia de hormonas similares a la insulina. Actúa como el principal mediador de la hormona de crecimiento, desempeñando un papel muy importante en la regulación del crecimiento humano. El IGF-1 se encuentra en la leche humana, en forma bioactiva en el intestino de los lactantes amamantados y en su suero sanguíneo a concentraciones más altas. Investigaciones muy recientes relacionan su concentración en la leche humana con un papel importante en la definición de trayectorias de crecimiento infantil más allá del primer año de vida y apoyan estudios anteriores que resaltaban su importancia en el crecimiento infantil y la regulación de la acumulación de grasa durante la infancia (Galante *et al.* 2020).

La concentración de TGF- β en la leche materna muestra una correlación positiva con la producción de inmunoglobulinas, induce tolerancia antigénica durante la colonización del intestino neonatal y atenúa la respuesta inflamatoria (Ogawa *et al.* 2004; Rautava *et al.* 2012; Verhasselt *et al.* 2008). El TGF- β

se ha relacionado con menor riesgo de enfermedad respiratoria y alergia neonatal (Oddy and Rosales 2010). En la actualidad está disponible una formulación de nutrición enteral con TGF- β para el tratamiento primario para la enfermedad de Crohn pediátrica o como tratamiento complementario o alternativo de la enfermedad de Crohn en adultos (Modulen IBD, Nestlé Nutrition). Los resultados de ensayos clínicos en pacientes indican que la suplementación nutricional con TGF- β mejora los patrones nutricionales e inflamatorios (parámetros histológicos y niveles de PCR) y produce una mejora en el microbioma fecal asociado a la remisión de la enfermedad (Ferreira *et al.* 2020; Levine *et al.* 2019).

4.5. EXOSOMAS

Los exosomas de la leche son secretados por las células epiteliales de las glándulas mamarias y también se liberan de los glóbulos de grasa de la leche (**Fig. 22**). Son vesículas que contienen diversos tipos de lípidos, proteínas, además de material genético como microRNA (Galley and Besner 2020). La leche materna, en comparación con los demás fluidos corporales, contiene las mayores cantidades de RNA totales (Weber *et al.* 2010). La encapsulación de estas moléculas le confiere protección frente a la degradación digestiva. Pueden ser captados por endocitosis celular y mediar la entrega de esas cargas a las células receptoras. Los miRNA en la leche materna probablemente afectan la inmunidad, el crecimiento y el desarrollo, la diferenciación celular, la proliferación celular y la apoptosis. Uno de ellos, el miRNA-155 ha sido muy estudiado en relación con el desarrollo del sistema inmunológico. Se ha presentado la adición de cantidades fisiológicas de exosomas enriquecidos con

miRNA-155 a las leches de fórmula como una opción para la prevención de la atopía cuando las madres no pueden amamantar (Melnik, John, and Schmitz 2014). Queda por descubrir también la importancia biológica y nutricional de los lípidos y las proteínas de los exosomas de la leche materna (Ortega-Anaya and Jiménez-Flores 2019; Zemleni *et al.* 2017).

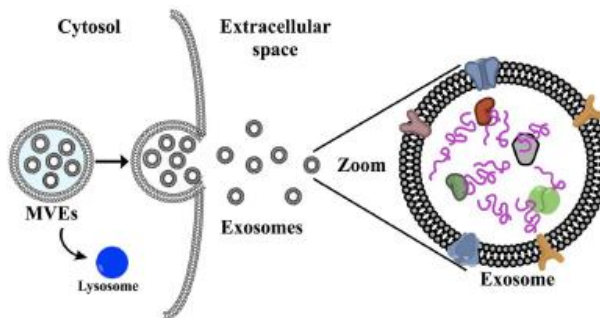


Figura 22. Biogénesis del exosoma: primero, se forman endosomas multivesiculares (MVE). Pueden fusionarse con la membrana plasmática, liberando los exosomas en la matriz extracelular, o fusionarse con el lisosoma para su degradación. Los exosomas contienen proteínas, DNA, RNA y proteínas de la membrana de superficie, que son específicas de la célula de origen y no se limitan a la superficie celular. (de la Torre Gomez *et al.* 2018). Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Se pueden obtener a escala importante a partir de leche bovina y muestran tolerancia entre especies (Munagala *et al.* 2016). Se ha empezado a ensayar su potencial terapéutico en enfermedades autoinmunes e inflamatorias (Arntz *et al.* 2015). Como portadores naturales de biomoléculas endógenas, los exosomas de la leche tienen ventajas notables sobre otros vehículos de administración de fármacos (Kim *et al.* 2020). Al no ser degradados por la digestión podrían usarse para la absorción oral de fármacos convencionalmente administrados por vía intravenosa como los quimioterápicos (Betker *et al.* 2019), mejorando su

eficacia y disminuyendo sus efectos secundarios (D. Li *et al.* 2020; Zhang *et al.* 2020). También se están utilizando exosomas de la leche para la administración de siRNA evitando así su degradación por las nucleasas del suero sanguíneo. De esa forma son captados por las células cancerosas y silencian los genes diana (Das, Musetti, and Huang 2019).

4.6. MICROORGANISMOS

Hasta no hace muchos años se asumía que las bacterias que se aislaban en la leche materna eran contaminantes de la cavidad bucal del bebé, de la piel de la madre o de los utensilios en contacto con ella. La asombrosa diversidad de la microbiota de la leche materna se ha revelado en la última década, gracias a la utilización de un enfoque diferente al cultivo microbiano, con técnicas PCR (polymerase chain reaction), PCR-DDGE (PCR-denaturing gradient gel electrophoresis), MALDI-TOF-MS (matrix assisted laser desorption ionisation-time of flight mass spectrometry), la secuenciación de amplicones del gen 16S rRNA o la secuenciación metagenómica (*shotgun*).

Entre la microbiota de leche materna se incluyen: bacterias potencialmente beneficiosas, comensales y probióticas (Fitzstevens *et al.* 2017). Los últimos estudios indican más de 1300 especies, siendo los géneros predominantes *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Pseudomonas*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium* y *Enterococcus*, pero también contiene arqueas, hongos y virus (Zimmermann and Curtis 2020).

En la leche humana encontramos microbiota con origen materno y otra que podríamos considerar exógena (**Fig. 23**):

- Microorganismos de origen materno, las bacterias del tracto gastrointestinal y orofaríngeo materno podrían translocarse y migrar a las glándulas mamarias a través de una ruta celular endógena (las vías entero y oro-mamaria). En la diversidad de la microbiota de este origen influiría la dieta, el estilo de vida de la madre, la toma de medicación, la permeabilidad de su mucosa intestinal además de su salud periodontal. La microbiota de la glándula mamaria sería otra fuente de microorganismos en la que la mastitis, las gestaciones previas o, incluso el cáncer, tendrían influencia.
- Microorganismos de origen exógeno, se ha postulado la existencia de una translocación retrógrada de bacterias procedentes del niño (en la que influiría el sexo o el tipo de parto). A esta fuente exógena habría que sumarle la flora contaminante de los utensilios en contacto con la leche materna o del aparato extractor que se utiliza en la extracción.

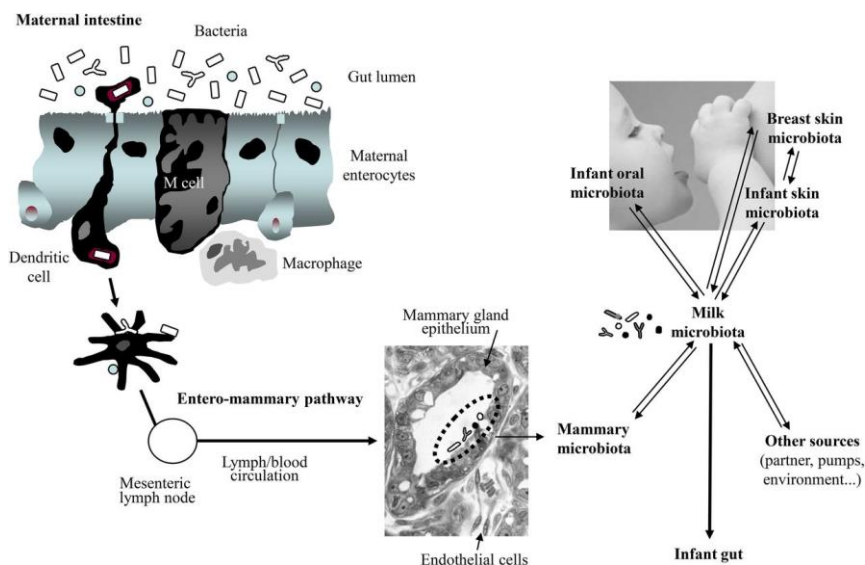


Figura 23. Origen de los microorganismos que podemos encontrar en la leche materna (Rodríguez 2014). Reproducido con el permiso de Oxford University Press.

Dependiendo del origen, materno o exógeno, habrá diferentes factores que influirán en la diversidad de los microorganismos. Zimmermann y Curtis (Zimmermann and Curtis 2020), resumieron sistemáticamente los factores que influyen en la microbiota de la leche materna, concluyendo que (**Fig. 24**):

- Si el parto es pretérmino aumentan las cepas de *Lactobacillus* y de *Bifidobacterium*.
- Si el parto es vaginal la diversidad es mayor y la composición es diferente que cuando se produce una cesárea.
- Cuando se trata de niños hay más diversidad de géneros y se observa un descenso de los *Staphylococcus* y un aumento de *Streptococcus*.
- La paridad aumenta la diversidad.
- El uso de antibióticos en el parto aumenta la diversidad, pero disminuye el número de unidades formadoras de colonia (ufc) y merma los *Lactobacillus* y las bifidobacterias.
- La composición de la microbiota cambia con el estadio de la lactación
- En el calostro hay más microorganismos.
- La mastitis disminuye la diversidad de la flora y cambia la composición, que también varía con la localización geográfica, el método de recogida y el tipo de alimentación (directo al pecho o utilizando biberón).

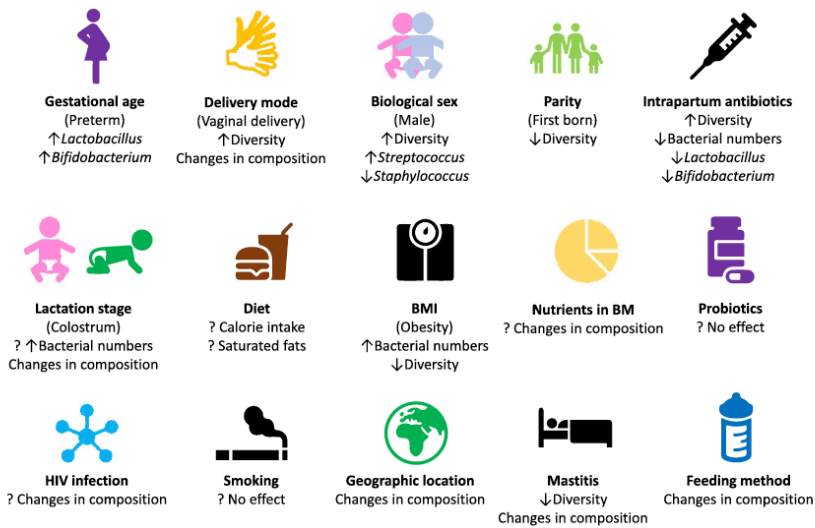


Figura 24. Factores que influirán en la diversidad de los microorganismos (Zimmermann and Curtis 2020). Reproducido con el permiso de Elsevier.

Hoy en día la microbiota se considera uno de los principales activos funcionales de la leche materna (los bebés amamantados ingieren hasta 800.000 bacterias al día (Heikkilä and Saris 2003)). Es la segunda fuente de microorganismos para el lactante, después de la exposición a la microbiota materna vaginal y fecal en el canal del parto, cuando este ocurre por vía vaginal (Pannaraj *et al.* 2017). La transferencia de bacterias de la madre al niño ha sido ampliamente descrita y tiene un fuerte impacto en la colonización del intestino del lactante amamantado (Asnicar *et al.* 2017; Biagi *et al.* 2017; Moossavi *et al.* 2018; Zimmermann and Curtis 2018), Muchos estudios epidemiológicos han documentado diferencias en la composición de la microbiota intestinal en los lactantes amamantados y los alimentados con fórmula (Singh and Mittal 2020). Pero también tiene impacto en la colonización de su cavidad oral (Biagi *et al.* 2017) y de su tracto respiratorio (Biesbroek *et al.* 2014).

La leche materna es una fuente muy importante de microorganismos, pero como hemos constatado a lo largo de esta disertación, también proporciona factores bioactivos que modulan el asentamiento de una microbiota beneficiosa para la salud presente y futura del niño. Entre estos biofactores están los oligosacáridos de la leche materna, determinados en parte por el genotipo materno, que orquestan, como hemos visto, el desarrollo de la microbiota al desempeñar un papel en la prevención de la adhesión bacteriana patógena, además de proporcionar la nutrición para los microorganismos (Sánchez, Fente, *et al.* 2021). Otros componentes de la leche materna como los exosomas, además de proteínas citosólicas y unidas a la membrana del glóbulo graso, pueden desempeñar también un papel significativo en el desarrollo de la microbiota infantil (Le Doare *et al.* 2018). La OMS recomienda la LM en exclusiva durante los primeros seis meses. Durante este tiempo se establecerá una impronta microbiana que puede tener implicaciones de salud a largo plazo (Le Doare *et al.* 2018; C. J. Stewart *et al.* 2018). De hecho, se han establecido fuertes asociaciones en adultos entre la LM cuando eran bebés y su microbiota en varios sitios del cuerpo (Ding and Schloss 2014).

En cuanto a la potencial función probiótica de las cepas aisladas de la microbiota materna, entendida como la capacidad para colonizar el intestino neonatal, para resistir el ácido del estómago y las sales biliares, adherencia a la mucosa intestinal, inducción de respuestas antiinflamatorias, inhibición de patógenos por producción de sustancias antimicrobianas y estimulación del sistema inmunológico (Plaza-Díaz *et al.* 2019), ha sido y es ampliamente investigada. El aislamiento de cepas

para su posterior uso, tanto en nutrición y terapéutica infantil como de otros grupos de población es un foco de atención preferente en todo el mundo (Jamyuang *et al.* 2019; Jiang *et al.* 2016; Kozak *et al.* 2015; Lamas, Sanjulian, *et al.* 2020; Lyons *et al.* 2020; Pannaraj *et al.* 2017; Reis *et al.* 2016; Sung *et al.* 2018) y también para nuestro grupo de investigación (**Fig. 25**) (Lamas, Sanjulian, *et al.* 2020). Entre los colonizadores microbianos de la vida temprana, principalmente las cepas de los géneros *Bifidobacterium* (*infantis*, *breve*, *animalis*) y *Lactobacillus* (*plantarum*, *rhamnosus*, *salivarius*, *reuteri*, *gasseri*, *fermentum*), pero también *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Escherichia*, *Propionibacterium*, *Lactococcus* y levaduras (*Saccharomyces*), se han considerado como probióticos con una amplia gama de beneficios para la salud (Kumar *et al.* 2020; Nagpal *et al.* 2018; Oddi, Huber, *et al.* 2020).



Figura 25. Difusión de *Clostridium perfringens* y *Clostridium difficile* con dos cepas aisladas de leche materna que muestran actividad antimicrobiana (Lamas, Sanjulian, *et al.* 2020). Reproducido con el permiso de Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Las disbiosis que conducen a la inflamación podrían evitarse si comprendemos los mecanismos por los cuales la microbiota se asienta en el niño e impacta en su desarrollo inmunológico. Cambiando el microbioma materno quizás podríamos mejorar el microbioma de la leche materna. Esta y otras posibles intervenciones para mejorar las propiedades beneficiosas de la leche materna son, y serán en los próximos años, un foco muy importante de investigación.

La existencia de la ruta entero-mamaria de transferencia microbiana, abre la posibilidad de modulación de la microbiota intestinal infantil a través de la suplementación de la madre con probióticos (Simpson *et al.* 2018). En el estudio ProPACT (Probiotics in the Prevention of Allergy between Children in Trondheim) se utilizó la suplementación materna durante el embarazo y la lactancia para aumentar la prevalencia y abundancia relativa de las cepas probióticas utilizadas en el estudio, en las heces de las madres y de sus hijos, además de disminuir un 40% la incidencia acumulada de dermatitis atópica entre la descendencia a los 2 años de edad (Simpson *et al.* 2016, 2018).

Pero también esta ruta podría explicar la emergente utilización de cepas de lactobacilos procedentes de leche materna como una estrategia de prevención o incluso como alternativa a los antibióticos para tratar la mastitis de la lactancia (Barker *et al.* 2020).

Bifidobacterium es el género más abundante en el intestino del lactante alimentado de forma natural y se ha considerado como un marcador del desarrollo saludable de la microbiota (Ferretti *et al.* 2018). Se sabe que algunos factores como el so-

brepeso materno (Santacruz *et al.* 2010), el nacimiento prematuro, el parto por cesárea o el uso temprano de antibióticos (Penders *et al.* 2006) impiden una colonización adecuada del intestino del bebé con bifidobacterias. Por ello y por su relación simbiótica con los oligosacáridos de la leche materna, las bifidobacterias se consideran probióticos ideales para los bebés y ya se utilizan en productos nutrición infantil actualmente comercializados. *B. animalis* subsp. *lactis* INL-1 (Zacarías *et al.* 2017) y *L. plantarum* 73a (Oddi, Binetti, *et al.* 2020) aislados de leche materna se están ensayando como probióticos potenciales en estrategias complementarias para la prevención de la obesidad infantil (Oddi, Huber, *et al.* 2020).

La Comisión Europea ha evaluado favorablemente la adición de probióticos en leches infantiles, siempre que su beneficio y seguridad hayan sido evaluados por estudios clínicos controlados y a doble ciego (van den Akker *et al.* 2020).

En la tabla 4 presentamos algunas de las cepas procedentes de la leche humana que cuentan con evidencias científicas que apoyan su uso en la prevención o en la mejora de distintos problemas de salud.

Tabla 4. Efectos sobre la salud de cepas microbianas procedentes de la leche humana en la mejora de fórmulas infantiles y preparados farmacéuticos. resumen de evidencias (ensayos clínicos, estudios de cohortes y metaanálisis).

Componente	Utilización	Efecto sobre la salud	Ref.
<i>Bifidobacterium animalis ssp lactis</i> Bb-12	Fórmula infantil	Prevención de la diarrea. Mejora de marcadores intestinales de salud. Prevención de la ECN, la sepsis y la mortalidad por todas las causas entre los recién nacidos prematuros en recién nacidos prematuros.	(Corrêa <i>et al.</i> 2005; Jacobs <i>et al.</i> 2013; Preidis <i>et al.</i> 2020; Radke <i>et al.</i> 2017)
<i>B. infantis</i> Bb-02	Suplemento nutricional	Prevención de la ECN, la sepsis y la mortalidad por todas las causas entre los recién nacidos prematuros en recién nacidos prematuros.	(Jacobs <i>et al.</i> 2013; Preidis <i>et al.</i> 2020)
<i>Bifidobacterium breve</i> CECT7263	Formula infantil	Disminuye la incidencia de diarrea.	(Maldonado <i>et al.</i> 2019)
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103 y ATC A07FA y Lcr35	Suplemento nutricional	Reducción en la duración de la diarrea infantil. Prevención de la ECN, la sepsis y la mortalidad por todas las causas entre los recién nacidos prematuros en recién nacidos prematuros.	(Preidis <i>et al.</i> 2020; Szajewska <i>et al.</i> 2019)
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 y ATCC 55730	Suplemento nutricional	Efectivo en la prevención y tratamiento del cólico del lactante. Reducción en la duración de la diarrea infantil. Reducción de la frecuencia de infecciones respiratorias.	(Gutierrez-Castrellon <i>et al.</i> 2014; Long, Koyfman, and Gottlieb 2020; Patro-Goląb and Szajewska 2019)
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	Formula infantil	Modula la flora intestinal en niños nacidos por cesárea.	(Rodenas <i>et al.</i> 2016)
<i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716	Suplemento nutricional para madres lactantes	Mejora en el crecimiento y la salud del lactante. Prevención y tratamiento de la mastitis.	(Hurtado <i>et al.</i> 2017; Pastor-Villaescusa <i>et al.</i> 2020)
<i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716	Formula infantil	Disminuye la incidencia de diarrea.	(Maldonado <i>et al.</i> 2019)
LGG, Bb-12 and <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5	Suplemento nutricional para madres gestantes y lactantes	Disminución de la incidencia de dermatitis atópica.	(Simpson <i>et al.</i> 2016, 2018)

5. UN FUTURO ALENTADOR

Como hemos visto, la leche materna, el “cóctel iniciador” de la vida postnatal de los humanos, es una matriz compleja que contiene una impresionante variedad de componentes bioactivos, con una distribución y organización que no es casual. En este discurso hemos repasado algunos ejemplos (y nos hemos dejado muchos en el tintero) del enorme potencial funcional de este fluido biológico sin par. Podemos asegurar que es el mejor alimento funcional que existe y, además, no es imitable. Muchos de sus componentes presentan un prometedor potencial terapéutico. La ausencia de efectos secundarios y el perfil seguro de estos compuestos, hace que el riesgo que se asume en su evaluación clínica sea muy pequeño. Por esta razón, hay actualmente muchos ensayos clínicos activos en este campo. Sin embargo, la dificultad de aislar y producir estas sustancias bioactivas en una escala adecuada frena el avance de la investigación para su empleo. El uso de los productos lácteos bovinos es el camino más directo para su obtención, aunque la estructura y función de los componentes de la leche materna, en muchos casos, es exclusiva de la biología humana. En la producción de las variantes humanas de estos compuestos se recurre a la utilización de ganado transgénico capaz de expresar componentes de la leche materna humana o a la ingeniería de cultivos microbianos. A lo largo de esta disertación hemos visto la utilidad terapéutica de sólo algunos de los compuestos derivados de la leche materna que son añadidos a complementos nutricionales, nutracéuticos e incluso en formulaciones farmacéuticas. La traslación de la biología de la

leche materna a terapias clínicas efectivas es un área científica de especial interés ahora y en el futuro próximo.

Pero quizás para mi, como profesora del área de Nutrición y Bromatología y como farmacéutica comunitaria, lo que me resulta más apasionante son las oportunidades para la mejora de la alimentación infantil que han generado y generarán los avances científicos en este campo.

La lactancia natural como mejor alimentación durante los seis meses primeros meses de vida, es científicamente indiscutible. Sin embargo, aunque la composición nutricional de la leche materna es bastante estable, las concentraciones de algunos nutrientes, como algunos lípidos y micronutrientes, pueden verse afectados por la dieta o el estado nutricional materno. Las concentraciones de dichos nutrientes en la leche se pueden restaurar después de la corrección de la dieta materna o su suplementación, una práctica que beneficiará tanto a la salud materna como infantil. La gestación y la lactancia son periodos en los que las madres muestran una gran receptividad a los consejos y los farmacéuticos, con una completa formación teórica y práctica, podrían ofrecer un servicio de orientación para que las madres lactantes reciban un asesoramiento cercano y de calidad. Además, las boticas podrían asesorar sobre la extracción, almacenamiento y conservación de la leche materna para aquellas madres que desean continuar con la lactancia cuando deban incorporarse a sus trabajos. Las farmacias aconsejando, orientando e informando, deberían ser identificadas como un punto de referencia en relación a la lactancia materna.



Figura 26. Madre amamantando. Cortesía de M. Sánchez.

En muchas ocasiones la lactancia natural no es posible, o no se desea. Acercar las fórmulas infantiles a la leche materna es la base de la formulación de las leches infantiles. Se intenta reproducir la microestructura de la emulsión lipídica funcional, se adicionan componentes propios de la leche materna y algunos microorganismos. Desentrañar el papel de los lípidos en las modificaciones epigenéticas y los efectos a largo plazo resultantes, como la propensión a la obesidad o diabetes tipo 2, serán un reto científico los próximos años. Por otro lado, la leche humana es un fluido dinámico. Algunos de los cambios en las concentraciones de nutrientes reflejan la tasa de crecimiento, suavemente desacelerado, los cambios en el desarrollo y en las necesidades metabólicas que experimentan los bebés

durante el primer año de vida. Probablemente, en un futuro, se atenderá a las dinámicas durante la lactancia para cada AA y otros componentes lácteos. Se pasará de las fórmulas de inicio y continuación a fórmulas más estratificadas que en la actualidad (**Fig. 27**). Además, como hemos visto, algunos componentes bioactivos de la leche siguen fluctuaciones circadianas o cambian en función del sexo del bebé. ¿Podríamos pensar en leches infantiles formuladas por sexo y para día y noche?

Los farmacéuticos debemos estar al tanto de las innovaciones en estos productos y aconsejar lo mejor en cada caso.

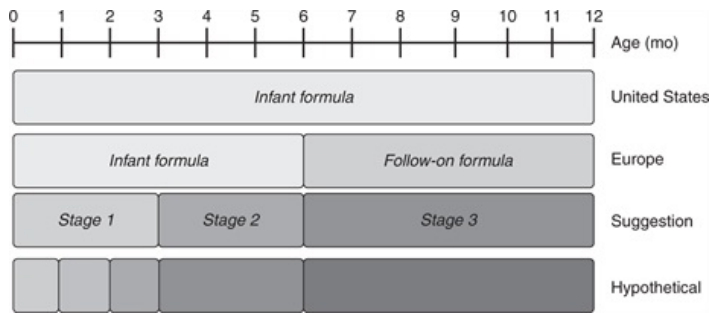


Figura 27. Estratificación de la fórmula infantil: situación actual y cambios sugeridos (Lönnnerdal and Hernell 2016). Reproducido con el permiso de Wolters Kluwer Health, Inc.

Quiero terminar esta disertación recordando que aún estamos todavía muy lejos de replicar la complejidad de la leche humana. Muchas preguntas sobre sus implicaciones clínicas siguen sin respuesta. Los hallazgos de la investigación en este campo deberían servir, sobre todo, como otro motivo convincente para alentar y apoyar la lactancia materna como el "estándar de oro" en la nutrición infantil.

He dicho.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Abdelmoneem, Mona A *et al.* 2020. 'Lactoferrin-Dual Drug Nanoconjugate: Synergistic Anti-Tumor Efficacy of Docetaxel and the NF-KB Inhibitor Celastrol'. *Materials Science and Engineering: C* 118: 111422.
- Aggett, Peter J *et al.* 1991. 'Comment on the Content and Composition of Lipids in Infant Formulas'. *Acta Pædiatrica* 80(8-9): 887–96.
- Aglago, Elom K *et al.* 2020. 'Consumption of Fish and Long-Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Is Associated with Reduced Risk of Colorectal Cancer in a Large European Cohort'. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 18(3): 654–66.
- Ailhaud, Gérard. 2006. 'N-6 Fatty Acids and Adipogenesis'. *Scandinavian Journal of Food and Nutrition* 50(sup2): 17–20.
- Ailhaud, Gérard. 2006. 'Temporal Changes in Dietary Fats: Role of N- 6 Polyunsaturated Fatty Acids in Excessive Adipose Tissue Development and Relationship to Obesity'. *Progress in lipid research* 45(3): 203–36.
- van den Akker, C *et al.* 2020. 'Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition and the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics'. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1.
- Akkerman, Renate, Marijke M Faas, and Paul de Vos. 2019. 'Non-Digestible Carbohydrates in Infant Formula as Substitution for Human Milk Oligosaccharide Functions: Effects on Microbiota and Gut Maturation'. *Critical reviews in food science and nutrition* 59(9): 1486–97.
- Almarza, Aurora Lázaro, and Benjamín Martín Martínez. 2010. 'Alimentación Del Lactante Sano'. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP*: 311–20.
- Angeloni, S *et al.* 2005. 'Glycoprofiling with Micro-Arrays of Glycoconjugates and Lectins'. *Glycobiology* 15(1): 31–41.
- Appelmelk, Ben J *et al.* 1994. 'Lactoferrin Is a Lipid A-Binding Protein.' *Infection and immunity* 62(6): 2628–32.
- Arntz, Onno J *et al.* 2015. 'Oral Administration of Bovine Milk Derived Extracellular Vesicles Attenuates Arthritis in Two Mouse Models'. *Molecular nutrition & food research* 59(9): 1701–12.
- Arsenault, Amanda B *et al.* 2019. 'Dietary Supplementation with Medium-Chain Triglycerides Reduces Candida Gastrointestinal Colonization in Preterm Infants'. *The Pediatric infectious disease journal* 38(2): 164.

- Asnicar, Francesco *et al.* 2017. ‘Studying Vertical Microbiome Transmission from Mothers to Infants by Strain-Level Metagenomic Profiling’. *MSystems* 2(1): e00164-16.
- Autran, Chloe. 2018. ‘The Therapeutic Potential of Human Milk Oligosaccharides in the Context of Chronic Inflammation’.
- Azad, Meghan B *et al.* 2018. ‘Human Milk Oligosaccharide Concentrations Are Associated with Multiple Fixed and Modifiable Maternal Characteristics, Environmental Factors, and Feeding Practices’. *The Journal of nutrition* 148(11): 1733–42.
- Azuma, N, A Maeta, K Fukuchi, and C Kanno. 2006. ‘A Rapid Method for Purifying Osteopontin from Bovine Milk and Interaction between Osteopontin and Other Milk Proteins’. *International dairy journal* 16(4): 370–78.
- Baars, Annemarie *et al.* 2016. ‘Milk Fat Globule Membrane Coating of Large Lipid Droplets in the Diet of Young Mice Prevents Body Fat Accumulation in Adulthood’. *British Journal of Nutrition* 115(11): 1930–37.
- Baldeón, Manuel E, Federico Zertuche, Nancy Flores, and Marco Fornasini. 2019. ‘Free Amino Acid Content in Human Milk Is Associated with Infant Gender and Weight Gain during the First Four Months of Lactation’. *Nutrients* 11(9): 2239.
- Ballard, Olivia, and Ardythe L Morrow. 2013. ‘Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors’. *Pediatric Clinics* 60(1): 49–74.
- Bardanzellu, Flaminia, Vassilios Fanos, and Alessandra Reali. 2017. ‘“Omics” in Human Colostrum and Mature Milk: Looking to Old Data with New Eyes’. *Nutrients* 9(8): 843.
- Barker, Melissa, Pamela Adelson, Micah D J Peters, and Mary Steen. 2020. ‘Probiotics and Human Lactational Mastitis: A Scoping Review’. *Women and Birth*.
- Barreiro, R *et al.* 2018. ‘Fatty Acid Composition of Breast Milk in Galicia (NW Spain): A Cross-Country Comparison’. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 135: 102–14.
- Bauer, Jacqueline, and Joachim Gerss. 2011. ‘C’. *Clinical nutrition* 30(2): 215–20.
- Baumgartner, S, B J M van de Heijning, D Acton, and R P Mensink. 2017. ‘Infant Milk Fat Droplet Size and Coating Affect Postprandial Responses in Healthy Adult Men: A Proof-of-Concept Study’. *European journal of clinical nutrition* 71(9): 1108–13.

- Beck, Kristen L *et al.* 2015. ‘Comparative Proteomics of Human and Macaque Milk Reveals Species-Specific Nutrition during Postnatal Development’. *Journal of proteome research* 14(5): 2143–57.
- Van Der Beek, Eline Marleen, Marieke Abrahamse-Berkeveld, Günther Boehm, and Antonie Van Baalen. 2016. ‘Nutritional Compositions with Coated Lipid Globules’.
- Béghin, Laurent *et al.* 2019. ‘Growth, Stool Consistency and Bone Mineral Content in Healthy Term Infants Fed Sn-2-Palmitate-Enriched Starter Infant Formula: A Randomized, Double-Blind, Multicentre Clinical Trial’. *Clinical Nutrition* 38(3): 1023–30.
- Berlutti, Francesca *et al.* 2011. ‘Antiviral Properties of Lactoferrin—a Natural Immunity Molecule’. *Molecules* 16(8): 6992–7018.
- Betker, Jamie L, Brittany M Angle, Michael W Graner, and Thomas J Anchordoquy. 2019. ‘The Potential of Exosomes from Cow Milk for Oral Delivery’. *Journal of pharmaceutical sciences* 108(4): 1496–1505.
- Biagi, Elena *et al.* 2017. ‘The Bacterial Ecosystem of Mother’s Milk and Infant’s Mouth and Gut’. *Frontiers in microbiology* 8: 1214.
- Biesbroek, Giske *et al.* 2014. ‘The Impact of Breastfeeding on Nasopharyngeal Microbial Communities in Infants’. *American journal of respiratory and critical care medicine* 190(3): 298–308.
- Bode, Lars. 2012. ‘Human Milk Oligosaccharides: Every Baby Needs a Sugar Mama’. *Glycobiology* 22(9): 1147–62.
- Bode, Lars. 2015. ‘The Functional Biology of Human Milk Oligosaccharides’. *Early human development* 91(11): 619–22.
- Bode, Lars. 2016. ‘Overcoming the Limited Availability of Human Milk Oligosaccharides: Challenges and Opportunities for Research and Application’. *Nutrition reviews* 74(10): 635–44.
- Boesmans, Werend *et al.* 2008. ‘Brain-Derived Neurotrophic Factor Amplifies Neurotransmitter Responses and Promotes Synaptic Communication in the Enteric Nervous System’. *Gut* 57(3): 314–22.
- De Bortoli, Nicola *et al.* 2007. ‘Helicobacter Pylori Eradication: A Randomized Prospective Study of Triple Therapy: Versus: Triple Therapy Plus Lactoferrin and Probiotics’. *American Journal of Gastroenterology* 102(5): 951–56.
- Brink, Lauren R *et al.* 2020. ‘Omics Analysis Reveals Variations among Commercial Sources of Bovine Milk Fat Globule Membrane’. *Journal of Dairy Science*.

- Brink, Lauren R, and Bo Lönnerdal. 2020. 'Milk Fat Globule Membrane: The Role of Its Various Components in Infant Health and Development'. *The Journal of Nutritional Biochemistry*: 108465.
- Brisuda, Antonín *et al.* 2021. 'Bladder Cancer Therapy Using a Conformationally Fluid Tumoricidal Peptide Complex'. *Nature communications* 12(1): 1–16.
- Cabrera-Rubio, Raul *et al.* 2019. 'Association of Maternal Secretor Status and Human Milk Oligosaccharides with Milk Microbiota: An Observational Pilot Study'. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 68(2): 256–63.
- Cadée, Jenny A *et al.* 2007. 'Bovine Casein Hydrolysate (C12 Peptide) Reduces Blood Pressure in Prehypertensive Subjects'. *American Journal of Hypertension* 20(1): 1–5.
- Campoy, C, T Pedrosa, M Rivero, and R Bayes. 1994. 'Papel de La Carnitina En La Inhibición de La Proteólisis Muscular En El Período Neonatal'. *XXI Reunión Anual de la Asociación Española de Pediatría. Barcelona*: 1–4.
- De Caro, Carmen *et al.* 2019. 'Intestinal Inflammation Increases Convulsant Activity and Reduces Antiepileptic Drug Efficacy in a Mouse Model of Epilepsy'. *Scientific reports* 9(1): 1–10.
- Chang, Chun-Ju, and Jane C-J Chao. 2002. 'Effect of Human Milk and Epidermal Growth Factor on Growth of Human Intestinal Caco-2 Cells'. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 34(4): 394–401.
- Cheng, Lianghui *et al.* 2019. 'Human Milk Oligosaccharides and Its Acid Hydrolysate LNT2 Show Immunomodulatory Effects via TLRs in a Dose and Structure-Dependent Way'. *Journal of Functional Foods* 59: 174–84.
- Cheng, William D *et al.* 2019. 'Supplementation with Lactoferrin and Lysozyme Ameliorates Environmental Enteric Dysfunction: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial'. *American Journal of Gastroenterology* 114(4): 671–78.
- Chouraqui, Jean-Pierre. 2020. 'Does the Contribution of Human Milk Oligosaccharides to the Beneficial Effects of Breast Milk Allow Us to Hope for an Improvement in Infant Formulas?' *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*: 1–12.
- Corrêa, Naflesia B O *et al.* 2005. 'A Randomized Formula Controlled Trial of Bifidobacterium Lactis and Streptococcus Thermophilus for Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Infants'. *Journal of clinical gastroenterology* 39(5): 385–89.

- da Costa, Teresa H M *et al.* 2010. 'How Much Human Milk Do Infants Consume? Data from 12 Countries Using a Standardized Stable Isotope Methodology'. *The Journal of nutrition* 140(12): 2227–32.
- Cummings, Richard D, and Rodger P McEver. 2009. 'C-Type Lectins'. In *Essentials of Glycobiology. 2nd Edition*, Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Daly, Anne, Sharon Evans, Alex Pinto, Catherine Ashmore, *et al.* 2020. 'A 3 Year Longitudinal Prospective Review Examining the Dietary Profile and Contribution Made by Special Low Protein Foods to Energy and Macronutrient Intake in Children with Phenylketonuria'. *Nutrients* 12(10): 3153.
- Daly, Anne, Sharon Evans, Alex Pinto, Richard Jackson, *et al.* 2020. 'The Impact of the Use of Glycomacropeptide on Satiety and Dietary Intake in Phenylketonuria'. *Nutrients* 12(9): 2704.
- Das, Manisit, Sara Musetti, and Leaf Huang. 2019. 'RNA Interference-Based Cancer Drugs: The Roadblocks, and the "Delivery" of the Promise'. *Nucleic acid therapeutics* 29(2): 61–66.
- Delplanque, Bernadette *et al.* 2015. 'Lipid Quality in Infant Nutrition: Current Knowledge and Future Opportunities'. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 61(1): 8.
- Dewettinck, Koen *et al.* 2008. 'Nutritional and Technological Aspects of Milk Fat Globule Membrane Material'. *International dairy journal* 18(5): 436–57.
- Digumarti, Raghunadharao *et al.* 2011. 'A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Study of Oral Talactoferrin in Combination with Carboplatin and Paclitaxel in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer'. *Journal of Thoracic Oncology* 6(6): 1098–1103.
- Ding, Tao, and Patrick D Schloss. 2014. 'Dynamics and Associations of Microbial Community Types across the Human Body'. *Nature* 509(7500): 357–60.
- Diplock, A. T. *et al.* 1999. 'Scientific Concepts of Functional Foods in Europe: Consensus Document'. *British Journal of Nutrition*.
- Le Doare, Kirsty, Beth Holder, Aisha Bassett, and Pia S Pannaraj. 2018. 'Mother's Milk: A Purposeful Contribution to the Development of the Infant Microbiota and Immunity'. *Frontiers in immunology* 9: 361.
- Drover, James R *et al.* 2011. 'Cognitive Function in 18-Month-Old Term Infants of the DIAMOND Study: A Randomized, Controlled Clinical Trial with Multiple Dietary Levels of Docosahexaenoic Acid'. *Early human development* 87(3): 223–30.

- Drover, James R *et al.* 2012. 'A Randomized Trial of DHA Intake during Infancy: School Readiness and Receptive Vocabulary at 2–3.5 Years of Age'. *Early human development* 88(11): 885–91.
- Dunne-Castagna, Vanessa P, David A Mills, and Bo Lönnerdal. 2020. 'Effects of Milk Secretory Immunoglobulin A on the Commensal Microbiota'. In *Milk, Mucosal Immunity, and the Microbiome: Impact on the Neonate*, Karger Publishers, 1–11.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). 2014. 'Scientific Opinion on the Essential Composition of Infant and Follow-on Formulae'. *EFSA Journal* 12(7): 3760.
- Ellison 3rd, R T, and Theodore J Giehl. 1991. 'Killing of Gram-Negative Bacteria by Lactoferrin and Lysozyme.' *The Journal of clinical investigation* 88(4): 1080–91.
- Elzoghby, Ahmed O *et al.* 2020. 'Lactoferrin, a Multi-Functional Glycoprotein: Active Therapeutic, Drug Nanocarrier & Targeting Ligand'. *Biomaterials*: 120355.
- English, Kirk L *et al.* 2016. 'Leucine Partially Protects Muscle Mass and Function during Bed Rest in Middle-Aged Adults, 2'. *The American journal of clinical nutrition* 103(2): 465–73.
- Errichiello, Luca *et al.* 2011. 'A Proof-of-concept Trial of the Whey Protein Alfa-lactalbumin in Chronic Cortical Myoclonus'. *Movement disorders* 26(14): 2573–75.
- Faijes, Magda, Mireia Castejón-Vilatersana, Cristina Val-Cid, and Antoni Planas. 2019. 'Enzymatic and Cell Factory Approaches to the Production of Human Milk Oligosaccharides'. *Biotechnology advances* 37(5): 667–97.
- Fazal, Karim *et al.* 2017. 'Associations of Centrally Acting ACE Inhibitors with Cognitive Decline and Survival in Alzheimer's Disease'. *BJPsych Open* 3(4): 158–64.
- Fernandes, Kenya E, and Dee A Carter. 2017. 'The Antifungal Activity of Lactoferrin and Its Derived Peptides: Mechanisms of Action and Synergy with Drugs against Fungal Pathogens'. *Frontiers in microbiology* 8: 2.
- Ferreira, Talita Mayra Resende *et al.* 2020. 'Effect of Oral Nutrition Supplements and TGF- β 2 on Nutrition and Inflammatory Patterns in Patients With Active Crohn's Disease'. *Nutrition in Clinical Practice* 35(5): 885–93.

- Ferretti, Pamela *et al.* 2018. 'Mother-to-Infant Microbial Transmission from Different Body Sites Shapes the Developing Infant Gut Microbiome'. *Cell host & microbe* 24(1): 133–45.
- Fichter, Michael *et al.* 2011. 'Breast Milk Contains Relevant Neurotrophic Factors and Cytokines for Enteric Nervous System Development'. *Molecular nutrition & food research* 55(10): 1592–96.
- Fitzstevens, John L *et al.* 2017. 'Systematic Review of the Human Milk Microbiota'. *Nutrition in Clinical Practice* 32(3): 354–64.
- Floris, L M, B Stahl, M Abrahamse-Berkeveld, and I C Teller. 2019. 'Human Milk Fatty Acid Profile across Lactational Stages after Term and Preterm Delivery: A Pooled Data Analysis'. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*: 102023.
- Foiles, Amanda M *et al.* 2016. 'Formula with Long-chain Polyunsaturated Fatty Acids Reduces Incidence of Allergy in Early Childhood'. *Pediatric Allergy and Immunology* 27(2): 156–61.
- Galante, Laura *et al.* 2020. 'Growth Factor Concentrations in Human Milk Are Associated With Infant Weight and BMI From Birth to 5 Years'. *Frontiers in nutrition* 7.
- Galley, Jeffrey D, and Gail E Besner. 2020. 'The Therapeutic Potential of Breast Milk-Derived Extracellular Vesicles'. *Nutrients* 12(3): 745.
- Garrido, Daniel *et al.* 2016. 'A Novel Gene Cluster Allows Preferential Utilization of Fucosylated Milk Oligosaccharides in *Bifidobacterium Longum* Subsp. *Longum* SC596'. *Scientific reports* 6: 35045.
- Gibbs, Sam. 2006. 'Breakthrough in the Treatment of Warts?' *Archives of dermatology* 142(6): 767–68.
- Gila-Diaz, Andrea *et al.* 2019. 'A Review of Bioactive Factors in Human Breastmilk: A Focus on Prematurity'. *Nutrients* 11(6): 1307.
- Grip, Tove *et al.* 2018. 'Serum, Plasma and Erythrocyte Membrane Lipidomes in Infants Fed Formula Supplemented with Bovine Milk Fat Globule Membranes'. *Pediatric Research* 84(5): 726–32.
- Guerin, Justine *et al.* 2019. 'Milk Fat Globule Membrane Glycoproteins: Valuable Ingredients for Lactic Acid Bacteria Encapsulation?' *Critical reviews in food science and nutrition* 59(4): 639–51.
- Guntupalli, Kalpalatha *et al.* 2013. 'A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo–Controlled Study of the Safety and Efficacy of Talactoferrin in Patients with Severe Sepsis'. *Critical care medicine* 41(3): 706–16.

- Gurnida, Dida A *et al.* 2012. 'Association of Complex Lipids Containing Gangliosides with Cognitive Development of 6-Month-Old Infants'. *Early human development* 88(8): 595–601.
- Gustafsson, Lotta *et al.* 2004. 'Treatment of Skin Papillomas with Topical α -Lactalbumin–Oleic Acid'. *New England Journal of Medicine* 350(26): 2663–72.
- Gutierrez-Castrellon, Pedro *et al.* 2014. 'Diarrhea in Preschool Children and Lactobacillus Reuteri: A Randomized Controlled Trial'. *Pediatrics* 133(4): e904–9.
- Haschke, Ferdinand, Nadja Haiden, and Sagar K Thakkar. 2016. 'Nutritive and Bioactive Proteins in Breastmilk'. *Annals of Nutrition and Metabolism* 69(Suppl. 2): 16–26.
- He, Xuan, Mariana Parenti, Tove Grip, Bo Lönnerdal, *et al.* 2019. 'Fecal Microbiome and Metabolome of Infants Fed Bovine MFGM Supplemented Formula or Standard Formula with Breast-Fed Infants as Reference: A Randomized Controlled Trial'. *Scientific reports* 9(1): 1–14.
- He, Xuan, Mariana Parenti, Tove Grip, Magnus Domellöf, *et al.* 2019. 'Metabolic Phenotype of Breast-Fed Infants, and Infants Fed Standard Formula or Bovine MFGM Supplemented Formula: A Randomized Controlled Trial'. *Scientific reports* 9(1): 1–13.
- He, Xuan *et al.* 2020. 'The Role of Protein and Free Amino Acids on Intake, Metabolism, and Gut Microbiome: A Comparison Between Breast-Fed and Formula-Fed Rhesus Monkey Infants'. *Frontiers in Pediatrics* 7: 563.
- Heikkilä, Mari P, and P E J Saris. 2003. 'Inhibition of Staphylococcus Aureus by the Commensal Bacteria of Human Milk'. *Journal of applied microbiology* 95(3): 471–78.
- Heird, W C. 2004. 'Taurine in Neonatal Nutrition—Revisited'. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 89(6): F473–74.
- Hill, David R, and David S Newburg. 2015. 'Clinical Applications of Bioactive Milk Components'. *Nutrition reviews* 73(7): 463–76.
- Hoefle, Anja S *et al.* 2019. 'Postprandial Metabolic Responses to Ingestion of Bovine Glycomacropptide Compared to a Whey Protein Isolate in Prediabetic Volunteers'. *European journal of nutrition* 58(5): 2067–77.
- Hurtado, José A *et al.* 2017. 'Oral Administration to Nursing Women of Lactobacillus Fermentum CECT5716 Prevents Lactational Mastitis Development: A Randomized Controlled Trial'. *Breastfeeding Medicine* 12(4): 202–9.

- Iribarren, Cristina *et al.* 2020. 'Human Milk Oligosaccharide Supplementation in Irritable Bowel Syndrome Patients: A Parallel, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study'. *Neurogastroenterology & Motility* 32(10): e13920.
- Italianer, Merel F *et al.* 2020. 'Circadian Variation in Human Milk Composition, a Systematic Review'. *Nutrients* 12(8): 2328.
- Jacobi, Sheila K *et al.* 2016. 'Dietary Isomers of Sialyllactose Increase Ganglioside Sialic Acid Concentrations in the Corpus Callosum and Cerebellum and Modulate the Colonic Microbiota of Formula-Fed Piglets'. *The Journal of Nutrition* 146(2): 200–208.
- Jacobs, Susan E *et al.* 2013. 'Probiotic Effects on Late-Onset Sepsis in Very Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial'. *Pediatrics* 132(6): 1055–62.
- Jamyang, Chanettee *et al.* 2019. 'Characterization and Probiotic Properties of Lactobacilli from Human Breast Milk'. *3 Biotech* 9(11): 398.
- Janusz, M, and A Zablocka. 2010. 'Colostrum Proline-Rich Polypeptides-Immunoregulatory Properties and Prospects of Therapeutic Use in Alzheimer's Disease'. *Current Alzheimer Research* 7(4): 323–33.
- Jensen, Robert G. 1996. 'The Lipids in Human Milk'. *Progress in lipid research* 35(1): 53–92.
- Jiang, Meiling *et al.* 2016. 'Evaluation of Probiotic Properties of Lactobacillus Plantarum WLPL04 Isolated from Human Breast Milk'. *Journal of Dairy Science* 99(3): 1736–46.
- Joung, Sangyun *et al.* 2020. 'Early-Life Supplementation of Bovine Milk Osteopontin Supports Neurodevelopment and Influences Exploratory Behavior'. *Nutrients* 12(8): 2206.
- Kainonen, Essi, Samuli Rautava, and Erika Isolauri. 2013. 'Immunological Programming by Breast Milk Creates an Anti-Inflammatory Cytokine Milieu in Breast-Fed Infants Compared to Formula-Fed Infants'. *British journal of nutrition* 109(11): 1962–70.
- Kaito, Masahiko *et al.* 2007. 'Effect of Lactoferrin in Patients with Chronic Hepatitis C: Combination Therapy with Interferon and Ribavirin'. *Journal of gastroenterology and hepatology* 22(11): 1894–97.
- Kawakami, H, and Bo Lonnerdal. 1991. 'Isolation and Function of a Receptor for Human Lactoferrin in Human Fetal Intestinal Brush-Border Membranes'. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 261(5): G841–46.

- Ke, Chen *et al.* 2015. 'Iron Metabolism in Infants: Influence of Bovine Lactoferrin from Iron-Fortified Formula'. *Nutrition* 31(2): 304–9.
- Kim, Ki-Uk *et al.* 2020. 'More than Nutrition: Therapeutic Potential of Breast Milk-Derived Exosomes in Cancer'. *International Journal of Molecular Sciences* 21(19): 7327.
- King Jr, James C *et al.* 2007. 'A Double-Blind, Placebo-Controlled, Pilot Study of Bovine Lactoferrin Supplementation in Bottle-Fed Infants'. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 44(2): 245–51.
- Knoop, Kathryn A *et al.* 2020. 'Maternal Activation of the EGFR Prevents Translocation of Gut-Residing Pathogenic Escherichia Coli in a Model of Late-Onset Neonatal Sepsis'. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 117(14): 7941–49.
- Koletzko, Berthold *et al.* 2005. 'Global Standard for the Composition of Infant Formula: Recommendations of an ESPGHAN Coordinated International Expert Group'. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 41(5): 584–99.
- Koletzko, Berthold *et al.* 2013. 'Compositional Requirements of Follow-up Formula for Use in Infancy: Recommendations of an International Expert Group Coordinated by the Early Nutrition Academy'. *Annals of Nutrition and Metabolism* 62(1): 44–54.
- Koletzko, Berthold. 2018. 'Glutamate Supply and Metabolism in Infants'. *Annals of Nutrition and Metabolism* 73(5): 29–35.
- Korma, Sameh A *et al.* 2020. 'A Comparative Study of Lipid Composition and Powder Quality among Powdered Infant Formula with Novel Functional Structured Lipids and Commercial Infant Formulas'. *European Food Research and Technology* 246(12): 2569–86.
- Kozak, Kimberly, Duane Charbonneau, Rosemary Sanozky-Dawes, and Todd Klaenhammer. 2015. 'Characterization of Bacterial Isolates from the Microbiota of Mothers' Breast Milk and Their Infants'. *Gut microbes* 6(6): 341–51.
- Kozu, Takahiro *et al.* 2009. 'Effect of Orally Administered Bovine Lactoferrin on the Growth of Adenomatous Colorectal Polyps in a Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial'. *Cancer Prevention Research* 2(11): 975–83.
- Kumar, Himanshu *et al.* 2020. 'The Bifidogenic Effect Revisited—Ecology and Health Perspectives of Bifidobacterial Colonization in Early Life'. *Microorganisms* 8(12): 1855.
- De la Flor, M. 2009. 'Anatomía Del Amamantamiento'. *Manual de lactancia materna De la teoría a la práctica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana SA: 55–60.

- de la Torre Gomez, Carolina *et al.* 2018. “Exosomics”—A Review of Biophysics, Biology and Biochemistry of Exosomes with a Focus on Human Breast Milk?. *Frontiers in genetics* 9: 92.
- Labandeira-Garcia, Jose L *et al.* 2017. ‘Brain Renin-Angiotensin System and Microglial Polarization: Implications for Aging and Neurodegeneration’. *Frontiers in aging neuroscience* 9: 129.
- Laffan, Alison M *et al.* 2011. ‘Lactoferrin for the Prevention of Post-Antibiotic Diarrhoea’. *Journal of health, population, and nutrition* 29(6): 547.
- Lamas, Alexandre, Laura San Julián, *et al.* 2020. ‘Milk Microbiota: A Source of Antimicrobial-Producing Bacteria with Potential Application in Food Safety’. In *Multidisciplinary Digital Publishing Institute Proceedings*, , 11.
- Lapillonne, Alexandre, Nitida Pastor, Weihong Zhuang, and Deolinda M F Scalabrin. 2014. ‘Infants Fed Formula with Added Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids Have Reduced Incidence of Respiratory Illnesses and Diarrhea during the First Year of Life’. *BMC pediatrics* 14(1): 168.
- Larnkjær, Anni *et al.* 2016. ‘Free Amino Acids in Human Milk and Associations with Maternal Anthropometry and Infant Growth’. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 63(3): 374–78.
- Layman, Donald K, Bo Lönnerdal, and John D Fernstrom. 2018. ‘Applications for α -Lactalbumin in Human Nutrition’. *Nutrition reviews* 76(6): 444–60.
- Lee, Hanna, Emily Padhi, *et al.* 2018. ‘Compositional Dynamics of the Milk Fat Globule and Its Role in Infant Development’. *Frontiers in Pediatrics* 6: 313.
- Lee, Hanna, Nelly Zavaleta, *et al.* 2018. ‘Effect of Bovine Milk Fat Globule Membranes as a Complementary Food on the Serum Metabolome and Immune Markers of 6-11-Month-Old Peruvian Infants’. *NPJ science of food* 2(1): 1–9.
- Legrand, Dominique. 2012. ‘Lactoferrin, a Key Molecule in Immune and Inflammatory Processes’. *Biochemistry and Cell Biology* 90(3): 252–68.
- León-Sicairos, Nidia *et al.* 2006. ‘Amoebicidal Activity of Milk, Apo-Lactoferrin, SIgA and Lysozyme’. *Clinical medicine & research* 4(2): 106–13.
- Leung, Ting F *et al.* 2020. ‘A Randomized Controlled Trial of Different Young Child Formulas on Upper Respiratory and Gastrointestinal Tract Infections in Chinese Toddlers’. *Pediatric Allergy and Immunology* 31(7): 745–54.

- Levine, Arie *et al.* 2019. 'Crohn's Disease Exclusion Diet plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial'. *Gastroenterology* 157(2): 440–50.
- Li, Dan *et al.* 2020. 'Hyaluronan Decoration of Milk Exosomes Directs Tumor-Specific Delivery of Doxorubicin'. *Carbohydrate Research*: 108032.
- Li, Fei *et al.* 2019. 'Improved Neurodevelopmental Outcomes Associated with Bovine Milk Fat Globule Membrane and Lactoferrin in Infant Formula: A Randomized, Controlled Trial'. *The Journal of Pediatrics* 215: 24–31.
- Lin, Ann E *et al.* 2014. 'Human Milk Oligosaccharides Protect Bladder Epithelial Cells against Uropathogenic Escherichia Coli Invasion and Cytotoxicity'. *The Journal of infectious diseases* 209(3): 389–98.
- Lin, Ann E *et al.* 2017. 'Human Milk Oligosaccharides Inhibit Growth of Group B Streptococcus'. *Journal of Biological Chemistry* 292(27): 11243–49.
- Lis-Kuberka, Jolanta, and Magdalena Orczyk-Pawilowicz. 2019. 'Sialylated Oligosaccharides and Glycoconjugates of Human Milk. The Impact on Infant and Newborn Protection, Development and Well-Being'. *Nutrients* 11(2): 306.
- Long, Brit, Alex Koyfman, and Michael Gottlieb. 2020. 'Lactobacillus Reuteri for Treatment of Infant Colic'. *Academic Emergency Medicine*.
- Lönnerdal, Bo. 2003. 'Nutritional and Physiologic Significance of Human Milk Proteins'. *The American journal of clinical nutrition* 77(6): 1537S-1543S.
- Lönnerdal, Bo. 2016. 'Bioactive Proteins in Human Milk: Health, Nutrition, and Implications for Infant Formulas'. *The Journal of pediatrics* 173: S4–9.
- Lönnerdal, Bo *et al.* 2016. 'Growth, Nutrition, and Cytokine Response of Breast-Fed Infants and Infants Fed Formula with Added Bovine Osteopontin'. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 62(4): 650–57.
- Lönnerdal, Bo, and Olle Hernell. 2016. 'An Opinion on "Staging" of Infant Formula: A Developmental Perspective on Infant Feeding'. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 62(1): 9–21.
- Lönnerdal, Bo, Leslie R Woodhouse, and Carol Glazier. 1987. 'Compartmentalization and Quantitation of Protein in Human Milk'. *The Journal of nutrition* 117(8): 1385–95.
- Lopez, Christelle, Chantal Cauty, and Fanny Guyomarc'h. 2019. 'Unraveling the Complexity of Milk Fat Globules to Tailor Bioinspired Emulsions Providing Health Benefits: The Key Role Played by the Biological Membrane'. *European Journal of Lipid Science and Technology* 121(1): 1800201.

- Lukoyanova, O L *et al.* 2017. 'The Lipid Metabolism in Infants Fed Formula Supplemented with Bovine Milk Fat and Bovine Milk Fat Globule Membranes'. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 64(Suppl. 1): 801–2.
- Luna, M Sánchez *et al.* 2009. 'Recomendaciones Para El Cuidado y Atención Del Recién Nacido Sano En El Parto y En Las Primeras Horas Después Del Nacimiento'. In *Anales de Pediatría*, Elsevier, 349–61.
- Lyons, Katriona E *et al.* 2020. 'Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health'. *Nutrients* 12(4): 1039.
- Maase, Kamiel. 2004. '\$ g (a)-Lactalbumin as Prebiotic Agent'.
- Makrides, Maria *et al.* 2009. 'Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants Fed High-Dose Docosahexaenoic Acid: A Randomized Controlled Trial'. *Jama* 301(2): 175–82.
- Maldonado, José *et al.* 2019. 'Evaluation of the Safety, Tolerance and Efficacy of 1-Year Consumption of Infant Formula Supplemented with Lactobacillus Fermentum CECT5716 Lc40 or Bifidobacterium Breve CECT7263: A Randomized Controlled Trial'. *BMC pediatrics* 19(1): 1–15.
- Manzoni, Paolo *et al.* 2009. 'Bovine Lactoferrin Supplementation for Prevention of Late-Onset Sepsis in Very Low-Birth-Weight Neonates: A Randomized Trial'. *Jama* 302(13): 1421–28.
- Manzoni, Paolo *et al.* 2012. 'Bovine Lactoferrin Prevents Invasive Fungal Infections in Very Low Birth Weight Infants: A Randomized Controlled Trial'. *Pediatrics* 129(1): 116–23.
- Marriage, Barbara J *et al.* 2015. 'Infants Fed a Lower Calorie Formula with 2' FL Show Growth and 2' FL Uptake like Breast-Fed Infants'. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 61(6): 649.
- Martín-Calama Valero, J. 2009. 'Fisiología de La Lactancia'. *AEP, Manual de Lactancia Materna. De la teoría a la práctica*: 61–67.
- Martin, Camilia R *et al.* 2011. 'Decreased Postnatal Docosahexaenoic and Arachidonic Acid Blood Levels in Premature Infants Are Associated with Neonatal Morbidities'. *The Journal of pediatrics* 159(5): 743–49.
- Mather, Ian H, and Thomas W Keenan. 1998. 'Origin and Secretion of Milk Lipids'. *Journal of mammary gland biology and neoplasia* 3(3): 259–73.
- Melnik, Bodo C, Swen Malte John, and Gerd Schmitz. 2014. 'Milk: An Exosomal MicroRNA Transmitter Promoting Thymic Regulatory T Cell Maturation Preventing the Development of Atopy?' *Journal of translational medicine* 12(1): 1–11.

- Mena, N, and A Milad. 1998. 'Variaciones En La Composición Nutricional de La Leche Materna. Algunos Aspectos de Importancia Clínica'. *Revista chilena de pediatría* 69(3): 116–21.
- Meyer, Kristen M, Melinda Engevik, and Kjersti Aagaard. 2019. '939: Human Milk Oligosaccharides (HMOs) Promote Growth of Commensal Streptococcus Spp. Abundant in Human Milk'. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 220(1): S605–6.
- Meyers, Linda D, Jennifer Pitz Hellwig, and Jennifer J Otten. 2006. *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*. National Academies Press.
- Michaelsen, Kim Fleischer, P Sauer Larsen, Birthe Lykke Thomsen, and Gösta Samuelson. 1994. 'The Copenhagen Cohort Study on Infant Nutrition and Growth: Breast-Milk Intake, Human Milk Macronutrient Content, and Influencing Factors'. *The American Journal of Clinical Nutrition* 59(3): 600–611.
- Min, Li-Juan *et al.* 2017. 'Administration of Bovine Casein-Derived Peptide Prevents Cognitive Decline in Alzheimer Disease Model Mice'. *PLoS One* 12(2): e0171515.
- Moe-Byrne, Thirimon, Jennifer V E Brown, and William McGuire. 2016. 'Glutamine Supplementation to Prevent Morbidity and Mortality in Preterm Infants'. *Cochrane database of systematic reviews* (4).
- Moossavi, Shirin *et al.* 2018. 'The Prebiotic and Probiotic Properties of Human Milk: Implications for Infant Immune Development and Pediatric Asthma'. *Frontiers in Pediatrics* 6: 197.
- Morgan, Brian L G, and Myron Winick. 1980. 'Effects of Administration of N-Acetylneuraminic Acid (NANA) on Brain NANA Content and Behavior'. *The Journal of nutrition* 110(3): 416–24.
- Morgan, Jane. 2006. 'Human Milk'. *Handbook of Milk of Nonbovine Mammals, Blackwell Publishing Professional, Oxford*: 407–20.
- Mossberg, Ann-Kristin *et al.* 2007. 'Bladder Cancers Respond to Intravesical Instillation of (HAMLET Human A-lactalbumin Made Lethal to Tumor Cells)'. *International journal of cancer* 121(6): 1352–59.
- Motoki, Noriko *et al.* 2020. 'Effects of Lactoferrin-Fortified Formula on Acute Gastrointestinal Symptoms in Children Aged 12–32 Months: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial'. *Frontiers in Pediatrics* 8.

- Munagala, Radha, Farrukh Aqil, Jeyaprakash Jeyabalan, and Ramesh C Gupta. 2016. 'Bovine Milk-Derived Exosomes for Drug Delivery'. *Cancer letters* 371(1): 48–61.
- Munblit, Daniel *et al.* 2020. 'Assessment of Evidence about Common Infant Symptoms and Cow's Milk Allergy'. *JAMA pediatrics*.
- Murphy, Caoileann H *et al.* 2016. 'Leucine Supplementation Enhances Integrative Myofibrillar Protein Synthesis in Free-Living Older Men Consuming Lower-and Higher-Protein Diets: A Parallel-Group Crossover Study'. *The American journal of clinical nutrition* 104(6): 1594–1606.
- Nagpal, Ravinder *et al.* 2018. 'Human-Origin Probiotic Cocktail Increases Short-Chain Fatty Acid Production via Modulation of Mice and Human Gut Microbiome'. *Scientific reports* 8(1): 1–15.
- Nehra, Vedika, Linda Helene Genen, and Heather L Brumberg. 2002. 'High versus Low Medium Chain Triglyceride Content of Formula for Promoting Short-term Growth of Preterm Infants'. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (3).
- Neville, Margaret C. 2001. 'Anatomy and Physiology of Lactation'. *Pediatric clinics of North America* 48(1): 13–34.
- Newburg, David S, Guillermo M Ruiz-Palacios, and Ardythe L Morrow. 2005. 'Human Milk Glycans Protect Infants against Enteric Pathogens'. *Annu. Rev. Nutr.* 25: 37–58.
- Nieto-Ruiz, Ana *et al.* 2019. 'Cortical Visual Evoked Potentials and Growth in Infants Fed with Bioactive Compounds-Enriched Infant Formula: Results from COGNIS Randomized Clinical Trial'. *Nutrients* 11(10): 2456.
- Nili, Hassan *et al.* 2021. 'Topic: Hyper Immune Bovine Colostrum as a Low-Cost, Large-Scale Source of Antibodies against COVID-19'. *bioRxiv*.
- O'Riordan, Noelle *et al.* 2018. 'Bovine Glycomacropptide Promotes the Growth of *Bifidobacterium Longum* Ssp. *Infantis* and Modulates Its Gene Expression'. *Journal of dairy science* 101(8): 6730–41.
- Ochoa, Theresa J *et al.* 2013. 'Randomized Double-Blind Controlled Trial of Bovine Lactoferrin for Prevention of Diarrhea in Children'. *The Journal of pediatrics* 162(2): 349–56.
- . 2020. 'Is Mother's Own Milk Lactoferrin Intake Associated with Reduced Neonatal Sepsis, Necrotizing Enterocolitis, and Death?' *Neonatology*: 1–8.

- Oddi, S, P Huber, *et al.* 2020. 'Breast-Milk Derived Potential Probiotics as Strategy for the Management of Childhood Obesity'. *Food Research International* 137: 109673.
- Oddi, S, Ana Binetti, *et al.* 2020. 'Occurrence of Bacteria with Technological and Probiotic Potential in Argentinian Human Breast-Milk'. *Beneficial Microbes* 11(7): 685–702.
- Oddy, Wendy H, and Francisco Rosales. 2010. 'A Systematic Review of the Importance of Milk TGF- β on Immunological Outcomes in the Infant and Young Child'. *Pediatric Allergy and Immunology* 21(1-Part-I): 47–59.
- Ogawa, Jiro *et al.* 2004. 'Role of Transforming Growth Factor- β in Breast Milk for Initiation of IgA Production in Newborn Infants'. *Early human development* 77(1–2): 67–75.
- on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). 2013. 'Scientific Opinion on Nutrient Requirements and Dietary Intakes of Infants and Young Children in the European Union'. *EFSA Journal* 11(10): 3408.
- Ortega-Anaya, Joana, and Rafael Jiménez-Flores. 2019. 'Symposium Review: The Relevance of Bovine Milk Phospholipids in Human Nutrition—Evidence of the Effect on Infant Gut and Brain Development'. *Journal of dairy science* 102(3): 2738–48.
- Otto, Wlodzimierz, Boguslaw Najnigier, Teodor Stelmasiak, and Roy M Robins-Browne. 2011. 'Randomized Control Trials Using a Tablet Formulation of Hyperimmune Bovine Colostrum to Prevent Diarrhea Caused by Enterotoxigenic Escherichia Coli in Volunteers'. *Scandinavian journal of gastroenterology* 46(7–8): 862–68.
- Pannaraj, Pia S *et al.* 2017. 'Association between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome'. *JAMA pediatrics* 171(7): 647–54.
- Parodi, P W. 2007. 'A Role for Milk Proteins and Their Peptides in Cancer Prevention'. *Current pharmaceutical design* 13(8): 813–28.
- Pastor-Villaescusa, B *et al.* 2020. 'Effects of Lactobacillus Fermentum CECT5716 Lc40 on Infant Growth and Health: A Randomised Clinical Trial in Nursing Women'. *Beneficial Microbes* 11(3): 235–44.
- Pastor, Nea, B Soler, P Ferguson, and C Lifschitz. 2005. 'Infants Fed Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid Supplemented Formula Have Decreased Incidence of Respiratory Illnesses the First Year of Life: Pn2-10'. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 40(5): 698–99.
- Pastor, Nitida *et al.* 2006. 'Infants Fed Docosahexaenoic Acid-and Arachidonic Acid-Supplemented Formula Have Decreased Incidence of

- Bronchiolitis/Bronchitis the First Year of Life'. *Clinical pediatrics* 45(9): 850–55.
- Patro-Golał, Bernadeta, and Hania Szajewska. 2019. 'Systematic Review with Meta-Analysis: Lactobacillus Reuteri DSM 17938 for Treating Acute Gastroenteritis in Children. An Update'. *Nutrients* 11(11): 2762.
- Penders, John *et al.* 2006. 'Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy'. *Pediatrics* 118(2): 511–21.
- Peroni, Diego G, and Vassilios Fanos. 2020. 'Lactoferrin Is an Important Factor When Breastfeeding and COVID-19 Are Considered'. *Acta Paediatrica* 109(10): 2139–40.
- Pingarrón, Carmen, Alfonso Duque, Ana Isabel López, and Juan Ferragud. 2019. 'Evaluation of Oral Supplementation with a Casein Hydrolysate-Based Formula to Favor the Clearance of HR-HPV Infections and Their Derived Lesions'.
- Plaza-Diaz, Julio, Francisco Javier Ruiz-Ojeda, Mercedes Gil-Campos, and Angel Gil. 2019. 'Mechanisms of Action of Probiotics'. *Advances in Nutrition* 10(suppl_1): S49–66.
- Preidis, Geoffrey A, Adam V Weizman, Purna C Kashyap, and Rebecca L Morgan. 2020. 'AGA Technical Review on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders'. *Gastroenterology* 159(2): 708–38.
- Puccio, Giuseppe *et al.* 2017. 'Effects of Infant Formula with Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial'. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 64(4): 624.
- Radke, Michael *et al.* 2017. 'Starter Formula Enriched in Prebiotics and Probiotics Ensures Normal Growth of Infants and Promotes Gut Health: A Randomized Clinical Trial'. *Pediatric research* 81(4): 622–31.
- Rath, Emma M *et al.* 2015. 'Structure and Potential Cellular Targets of HAMLET-like Anti-Cancer Compounds Made from Milk Components'. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* 18(4): 773–824.
- Rautava, Samuli *et al.* 2012. 'TGF-B2 Induces Maturation of Immature Human Intestinal Epithelial Cells and Inhibits Inflammatory Cytokine Responses Induced via the NF-KB Pathway'. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 54(5): 630.
- Reis, N A *et al.* 2016. 'Probiotic Properties of Lactic Acid Bacteria Isolated from Human Milk'. *Journal of applied microbiology* 121(3): 811–20.

- Riechmann, Enriqueta Román *et al.* 2020. 'Real-World Study in Infants Fed with an Infant Formula with Two Human Milk Oligosaccharides'. *Nutrición hospitalaria: Organo oficial de la Sociedad española de nutrición parenteral y enteral* 37(4): 698–706.
- Ripps, Harris, and Wen Shen. 2012. 'Taurine: A "Very Essential" Amino Acid'. *Molecular vision* 18: 2673.
- Rodenas, Clara L Garcia *et al.* 2016. 'Effect of Formula Containing Lactobacillus Reuteri DSM 17938 on Fecal Microbiota of Infants Born by Cesarean-Section'. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 63(6): 681–87.
- Rodríguez, Juan M. 2014. 'The Origin of Human Milk Bacteria: Is There a Bacterial Entero-Mammary Pathway during Late Pregnancy and Lactation?' *Advances in Nutrition* 5(6): 779–84.
- Ronda, Onne A H O *et al.* 2020. 'Effects of an Early Life Diet Containing Large Phospholipid-Coated Lipid Globules on Hepatic Lipid Metabolism in Mice'. *Scientific Reports* 10(1): 1–14.
- Rueda, Ricardo. 2007. 'The Role of Dietary Gangliosides on Immunity and the Prevention of Infection'. *British Journal of Nutrition* 98(S1): S68–73.
- RuigrMok, Silvie R *et al.* 2021. 'Effects of Early-Life Stress, Postnatal Diet Modulation and Long-Term Western-Style Diet on Peripheral and Central Inflammatory Markers'. *Nutrients* 13(2): 288.
- Russo, E *et al.* 2012. 'Protective Activity of α -Lactalbumin (ALAC), a Whey Protein Rich in Tryptophan, in Rodent Models of Epileptogenesis'. *Neuroscience* 226: 282–88.
- Van Sadelhoff, Joris H J *et al.* 2018. 'Longitudinal Variation of Amino Acid Levels in Human Milk and Their Associations with Infant Gender'. *Nutrients* 10(9): 1233.
- van Sadelhoff, Joris H J, Selma P Wiertsema, Johan Garssen, and Astrid Hogenkamp. 2020. 'Free Amino Acids in Human Milk:: A Potential Role for Glutamine and Glutamate in the Protection Against Neonatal Allergies and Infections'. *Frontiers in Immunology* 11.
- Sánchez, Cristina *et al.* 2020. 'Association between Breast Milk Mineral Content and Maternal Adherence to Healthy Dietary Patterns in Spain: A Transversal Study'. *Foods* 9(5): 659.
- Sánchez, Cristina, Luis Franco, *et al.* 2021. 'Breast Milk: A Source of Functional Compounds with Potential Application in Nutrition and Therapy'. *Nutrients* 13(3): 1026.

- Sánchez, Cristina, Cristina Fente, *et al.* 2021. 'Human Milk Oligosaccharides (HMOs) and Infant Microbiota: A Scoping Review'. *Foods* 10(6): 1429.
- Sandström, Olof, Bo Lönnerdal, Gitte Graverholt, and Olle Hernell. 2008. 'Effects of α -Lactalbumin-Enriched Formula Containing Different Concentrations of Glycomacropeptide on Infant Nutrition'. *The American journal of clinical nutrition* 87(4): 921–28.
- Santacruz, Arlette *et al.* 2010. 'Gut Microbiota Composition Is Associated with Body Weight, Weight Gain and Biochemical Parameters in Pregnant Women'. *British Journal of Nutrition* 104(1): 83–92.
- Schack, Lotte *et al.* 2009. 'Considerable Variation in the Concentration of Osteopontin in Human Milk, Bovine Milk, and Infant Formulas'. *Journal of dairy science* 92(11): 5378–85.
- Scrutton, Helen, Anne Carbonnier, Philip J Cowen, and Catherine J Harmer. 2007. 'Effects of α -Lactalbumin on Emotional Processing in Healthy Women'. *Journal of Psychopharmacology* 21(5): 519–24.
- Seppo, Antti E, Chloe A Autran, Lars Bode, and Kirsi M Järvinen. 2017. 'Human Milk Oligosaccharides and Development of Cow's Milk Allergy in Infants'. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 139(2): 708–11.
- Sharma, Deepak, Sweta Shastri, and Pradeep Sharma. 2017. 'Role of Lactoferrin in Neonatal Care: A Systematic Review'. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 30(16): 1920–32.
- Sherman, Michael P, David H Adamkin, *et al.* 2016. 'Randomized Controlled Trial of Talactoferrin Oral Solution in Preterm Infants'. *The Journal of pediatrics* 175: 68–73.
- Sherman, Michael P, Jan Sherman, Roxanne Arcinue, and Victoria Niklas. 2016. 'Randomized Control Trial of Human Recombinant Lactoferrin: A Substudy Reveals Effects on the Fecal Microbiome of Very Low Birth Weight Infants'. *The Journal of pediatrics* 173: S37–42.
- Simmer, Karen, Sanjay K Patole, and Shripada C Rao. 2011. 'Longchain Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation in Infants Born at Term'. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (12).
- Simpson, Melanie Rae *et al.* 2016. 'Atopic Dermatitis Prevention in Children Following Maternal Probiotic Supplementation Does Not Appear to Be Mediated by Breast Milk TSLP or TGF- β '. *Clinical and translational allergy* 6(1): 27.
- Simpson, Melanie Rae *et al.* 2018. 'Breastfeeding-Associated Microbiota in Human Milk Following Supplementation with Lactobacillus Rhamnosus

- GG, *Lactobacillus Acidophilus* La-5, and *Bifidobacterium Animalis* Ssp. *Lactis* Bb-12'. *Journal of dairy science* 101(2): 889–99.
- Singh, Anchala, and Mahima Mittal. 2020. 'Neonatal Microbiome—a Brief Review'. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 33(22): 3841–48.
- Stam, José, Pieter J J Sauer, and Günther Boehm. 2013. 'Can We Define an Infant's Need from the Composition of Human Milk?' *The American journal of clinical nutrition* 98(2): 521S-528S.
- Steenhout, Philippe *et al.* 2016. 'Term Infant Formula Supplemented with Human Milk Oligosaccharides (2' Fucosyllactose and Lacto-N-neotetraose) Shifts Stool Microbiota and Metabolic Signatures Closer to That of Breastfed Infants'. *The FASEB Journal* 30: 275–77.
- Stewart, Christopher J *et al.* 2018. 'Temporal Development of the Gut Microbiome in Early Childhood from the TEDDY Study'. *Nature* 562(7728): 583–88.
- Stewart, Michael G. 2008. 'Colostrinin™: A Naturally Occurring Compound Derived from Mammalian Colostrum with Efficacy in Treatment of Neurodegenerative Diseases, Including Alzheimer's'. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 9(14): 2553–59.
- Suárez, V Martínez, J M Moreno Villares, J Dalmau Serra, and Comité de Nutrición de la Asociación. 2012. 'Recomendaciones de Ingesta de Calcio y Vitamina D: Posicionamiento Del Comité de Nutrición de La Asociación Española de Pediatría'. In *Anales de Pediatría*, Elsevier, 57-e1.
- Sun, Xueying *et al.* 2012. "'Iron-Saturated" Bovine Lactoferrin Improves the Chemotherapeutic Effects of Tamoxifen in the Treatment of Basal-like Breast Cancer in Mice'. *BMC cancer* 12(1): 591.
- Sung, Valerie *et al.* 2018. 'Lactobacillus Reuteri to Treat Infant Colic: A Meta-Analysis'. *Pediatrics* 141(1).
- Superti, Fabiana. 2020. 'Lactoferrin from Bovine Milk: A Protective Companion for Life'. *Nutrients* 12(9): 2562.
- Szajewska, Hania *et al.* 2019. 'Systematic Review with Meta-analysis: Lactobacillus Rhamnosus GG for Treating Acute Gastroenteritis in Children—a 2019 Update'. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 49(11): 1376–84.
- Tang, Shiyu *et al.* 2016. 'Neuroprotective Effects of Acetyl-L-Carnitine on Neonatal Hypoxia Ischemia-Induced Brain Injury in Rats'. *Developmental neuroscience* 38(5): 384–96.

- Tawfeek, Haifa Ibrahim, Najim Hadi Najim, and Shalan Al-Mashikhi. 2003. 'Efficacy of an Infant Formula Containing Anti-Escherichia Coli Colostral Antibodies from Hyperimmunized Cows in Preventing Diarrhea in Infants and Children: A Field Trial'. *International journal of infectious diseases* 7(2): 120–28.
- Timby, Niklas *et al.* 2014. 'Neurodevelopment, Nutrition, and Growth until 12 Mo of Age in Infants Fed a Low-Energy, Low-Protein Formula Supplemented with Bovine Milk Fat Globule Membranes: A Randomized Controlled Trial'. *The American journal of clinical nutrition* 99(4): 860–68.
- Timby, Niklas *et al.* 2015. 'Infections in Infants Fed Formula Supplemented with Bovine Milk Fat Globule Membranes'. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 60(3): 384–89.
- Timby, Niklas *et al.* 2017. 'Oral Microbiota in Infants Fed a Formula Supplemented with Bovine Milk Fat Globule Membranes—a Randomized Controlled Trial'. *PloS one* 12(1): e0169831.
- Trabulsi, J *et al.* 2011. 'Effect of an α -Lactalbumin-Enriched Infant Formula with Lower Protein on Growth'. *European journal of clinical nutrition* 65(2): 167–74.
- Triantis, Vassilis, Lars Bode, and R J Van Neerven. 2018. 'Immunological Effects of Human Milk Oligosaccharides'. *Frontiers in pediatrics* 6: 190.
- Tung, Yu-Tang *et al.* 2013. 'Bovine Lactoferrin Inhibits Lung Cancer Growth through Suppression of Both Inflammation and Expression of Vascular Endothelial Growth Factor'. *Journal of dairy science* 96(4): 2095–2106.
- Valentine, Christina J, and Carol L Wagner. 2013. 'Nutritional Management of the Breastfeeding Dyad'. *Pediatric Clinics* 60(1): 261–74.
- Vandenplas, Yvan *et al.* 2018. 'Human Milk Oligosaccharides: 2'-Fucosyllactose (2'-FL) and Lacto-N-Neotetraose (LNnT) in Infant Formula'. *Nutrients* 10(9): 1161.
- Veereman-Wauters, Gigi *et al.* 2012. 'Milk Fat Globule Membrane (INPULSE) Enriched Formula Milk Decreases Febrile Episodes and May Improve Behavioral Regulation in Young Children'. *Nutrition* 28(7–8): 749–52.
- Verhasselt, Valérie *et al.* 2008. 'Breast Milk–Mediated Transfer of an Antigen Induces Tolerance and Protection from Allergic Asthma'. *Nature medicine* 14(2): 170–75.
- Vitetta, Luis *et al.* 2013. 'The Clinical Efficacy of a Bovine Lactoferrin/Whey Protein Ig-Rich Fraction (Lf/IgF) for the Common Cold: A Double Blind Randomized Study'. *Complementary therapies in medicine* 21(3): 164–71.

- Wada, Yasuaki, and Bo Lönnerdal. 2014. 'Bioactive Peptides Derived from Human Milk Proteins—Mechanisms of Action'. *The Journal of nutritional biochemistry* 25(5): 503–14.
- Walsh, Clodagh, Jonathan A Lane, Douwe van Sinderen, and Rita M Hickey. 2020. 'From Lab Bench to Formulated Ingredient: Characterization, Production, and Commercialization of Human Milk Oligosaccharides'. *Journal of Functional Foods* 72: 104052.
- Wambach, Karen, and Becky Spencer. 2019. *Breastfeeding and Human Lactation*. Jones & Bartlett Learning.
- Wang, J *et al.* 2008. 'Expression and Characterization of Bioactive Recombinant Human α -Lactalbumin in the Milk of Transgenic Cloned Cows'. *Journal of dairy science* 91(12): 4466–76.
- Ward, P P, Eugene Paz, and O M Conneely. 2005. 'Lactoferrin'. *Cellular and molecular life sciences* 62(22): 2540.
- Weber, Jessica A *et al.* 2010. 'The MicroRNA Spectrum in 12 Body Fluids'. *Clinical chemistry* 56(11): 1733–41.
- Weichert, Stefan *et al.* 2013. 'Bioengineered 2'-Fucosyllactose and 3-Fucosyllactose Inhibit the Adhesion of *Pseudomonas Aeruginosa* and Enteric Pathogens to Human Intestinal and Respiratory Cell Lines'. *Nutrition research* 33(10): 831–38.
- West, Christina E *et al.* 2017. 'Effects of Osteopontin-Enriched Formula on Lymphocyte Subsets in the First 6 Months of Life: A Randomized Controlled Trial'. *Pediatric research* 82(1): 63–71.
- Wharton, B A *et al.* 2004. 'Low Plasma Taurine and Later Neurodevelopment'. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 89(6): F497–98.
- Wickramasinghe, Saumya, Alline R Pacheco, Danielle G Lemay, and David A Mills. 2015. 'Bifidobacteria Grown on Human Milk Oligosaccharides Downregulate the Expression of Inflammation-Related Genes in Caco-2 Cells'. *BMC microbiology* 15(1): 172.
- Williams, Helen G. 2006. 'And Not a Drop to Drink-Why Water Is Harmful for Newborns'. *Breastfeeding Review* 14(2): 5.
- Xiao, Ling *et al.* 2019. 'Human Milk Oligosaccharides Promote Immune Tolerance via Direct Interactions with Human Dendritic Cells'. *European journal of immunology* 49(7): 1001–14.
- Yu, Hai, and Xi Chen. 2019. 'Enzymatic and Chemoenzymatic Synthesis of Human Milk Oligosaccharides (HMOS)'. *Synthetic Glycomes* 11: 254.

- Yuan, Tinglan *et al.* 2019. 'Triacylglycerol Containing Medium-Chain Fatty Acids (MCFA-TAG): The Gap between Human Milk and Infant Formulas'. *International Dairy Journal* 99: 104545.
- Yuan, Tinglan *et al.* 2020. 'Triacylglycerol Containing Medium-Chain Fatty Acids: Comparison of Human Milk and Infant Formulas on Lipolysis during In Vitro Digestion'. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 68(14): 4187–95.
- Yuda, Naoki *et al.* 2020. 'Effect of the Casein-Derived Peptide Met-Lys-Pro on Cognitive Function in Community-Dwelling Adults Without Dementia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial'. *Clinical interventions in aging* 15: 743.
- Zacarias, María Florencia *et al.* 2017. 'Influence of Technological Treatments on the Functionality of Bifidobacterium Lactis INL1, a Breast Milk-Derived Probiotic'. *Journal of food science* 82(10): 2462–70.
- Zavaleta, Nelly *et al.* 2007. 'Efficacy of Rice-Based Oral Rehydration Solution Containing Recombinant Human Lactoferrin and Lysozyme in Peruvian Children with Acute Diarrhea'. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 44(2): 258–64.
- Zavaleta, Nelly *et al.* 2011. 'Efficacy of an MFGM-Enriched Complementary Food in Diarrhea, Anemia, and Micronutrient Status in Infants'. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 53(5): 561–68.
- Zempleni, Janos *et al.* 2017. 'Biological Activities of Extracellular Vesicles and Their Cargos from Bovine and Human Milk in Humans and Implications for Infants'. *The Journal of nutrition* 147(1): 3–10.
- Zhang, Qian *et al.* 2020. 'Milk-Exosome Based PH/Light Sensitive Drug System to Enhance Anticancer Activity against Oral Squamous Cell Carcinoma'. *RSC Advances* 10(47): 28314–23.
- Zhu, Jing, and Kelly A Dingess. 2019. 'The Functional Power of the Human Milk Proteome'. *Nutrients* 11(8): 1834.
- Zimmermann, Petra, and Nigel Curtis. 2018. 'Factors Influencing the Intestinal Microbiome during the First Year of Life'. *The Pediatric infectious disease journal* 37(12): e315–35.
- Zimmermann, Petra, and Nigel Curtis. 2020. 'Breast Milk Microbiota: A Review of the Factors That Influence Composition'. *Journal of Infection* 81(1): 17–47.