

— FORUM —

Pediatric Practical

Oligosaccharides
of breast milk
in the nutrition
of infants



Oligosacharydy pokarmu kobiecego w żywieniu niemowląt

AUTOR

prof. dr hab. n. med. Piotr Albrecht

Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci WUM

STRESZCZENIE

W artykule szczególną uwagę poświęcono znaczeniu HMO (*human milk oligosaccharides*) w pokarmie kobiecym i w mlekach modyfikowanych. Przedstawiono także interesujące dane dotyczące badań klinicznych zarówno nad wpływem HMO na rozwój, jak i odporność u dzieci. Wyniki tych badań są ciekawe i niezwykle obiecujące, wymagają jednak dalszych potwierdzeń.

SŁOWA KLUCZOWE

mleka modyfikowane, HMO, oligosacharydy pokarmu kobiecego

Pokarm kobiecy jest jeszcze wciąż, i długo pozostanie, niedoścignionym i wręcz niemożliwym do podrobienia wzorcem dla producentów mlek modyfikowanych, choć dzięki ich zaangażowaniu i gigantycznej pracy badawczej są odkrywane coraz to nowe tajniki mleka kobiecego i bardziej lub mniej nieudolnie naśladowane.

Ważnymi składnikami, występującymi w pokarmie kobiecym, jakie stosunkowo niedawno pojawiły się w mieszankach mlecznych są prebiotyki, czyli oligosacharydy, takie jak scGOS (krótkotańcuchowe galaktooligosacharydy)/lcFOS (długotańcuchowe fruktooligosacharydy) w stosunku 9: 1, wykazujące korzystny wpływ na mikrobiotę i konsystencję stolca oraz HMO (*human milk oligosaccharides*; oligosacharydy pokarmu kobiecego) [1], takie jak: 2'-fukozyloolaktoza (2'-FL), 3'-sjalolaktoza (3'-SL), lakto-N-neo-tetraoza (LNnT). Jeszcze nowszym osiągnięciem, jak się wydaje, jest połączenie 3'-galaktozyloolaktozy (3'-GL) z 2'FL i scGOS/lcFOS 9: 1 [2].

HMO to złożone węglowodany, w skład których wchodzi: glukoza, galaktoza, N-acetyloglukozamina, fukoza i kwas sjalowy. Szkieletem HMO jest laktoza, która może ulec przedłużeniu lub rozgałęzieniu, a następnie także fukozytacji lub sjalizacji [1, 3]. Ich bogactwo ilustruje rycina 1.

HMO stanowią ilościowo trzeci (po laktozie i tłuszczach) składnik pokarmu kobiecego. Stężenie HMO w sianie wynosi ok. 20–30 g/l, a w dojrzalym mleku kobiecym – ok. 5–15 g/l [1]. Obserwuje się istotne różnice populacyjne,

jeśli chodzi o skład HMO [4]. Znaczący wpływ na ilość i rodzaj HMO w pokarmie odgrywają czynniki genetyczne matki, a w szczególności obecność czynnika wydzielniczego (Se) oraz układu grupowego krwi Lewis (Le).

Na podstawie obecności lub braku produktów ekspresji genów FUT2 i FUT3 (*Galactoside 2-alpha-L-fucosyltransferase 2* i *Galactoside 3(4)-L-fucosyltransferase 3*) oraz obecności lub nieobecności układu grupowego Lewis wyróżnia się 4 fenotypy [2, 3]:

- ▶ wydzielacz Se+/Le+ (ok. 70%);
- ▶ niewydzielacz Se-/Le+ (ok. 20%);
- ▶ wydzielacz Se+/Le- (ok. 9%);
- ▶ niewydzielacz Se-/Le- (ok. 1%).

Szacuje się, że w pokarmie kobiecym znajduje się > 1000 różnych strukturalnie HMO, zawierających od 3 do 21 monocukrów [1].

HMO można podzielić na grupy [2, 3]:

- ▶ neutralne (łącznie stanowiące ponad 75% wszystkich HMO):
 - fukozylowane, np. 2'-FL (ok. 35–50%),
 - niefukozylowane, np. LNnT (ok. 42–55%);
- ▶ kwaśne, sjalowenp. 3'-SL (ok. 12–14%).

Każda matka wytwarza specyficzny dla siebie zestaw HMO. Trudno dzisiaj zdecydowanie ocenić, jakie to ma znaczenie, ale zwykle natura nie produkuje niczego całkowicie niepotrzebnie, więc być może nauka jeszcze nie określiła tego znaczenia.

Pojawiające się i proponowane w piśmiennictwie funkcje HMO pochodzą głównie z badań prowadzonych *in vitro*, *ex vivo* lub badań na zwierzętach [2, 3]. Jak to wpływa na:

► **Mikrobiotę jelitową**

Prebiotyki to zgodnie z aktualną definicją substraty selektywnie wykorzystywane przez mikroorganizmy gospodarza, które wywierają korzystny efekt zdrowotny [5]. W przewodzie pokarmowym niemowląt HMO stymulują rozwój wybranych bakterii z rodzaju *Bifidobacterium*, w szczególności *B. longum subs. infantis* (*B. infantis*), *B. breve* i *B. bifidum* [6, 7]. Bakterie te wytwarzają m.in. krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (mleczan, propionian, octan) stanowiące istotny czynnik odżywiający m.in. kolonocyty i wpływające na odpowiedź odpornościową.

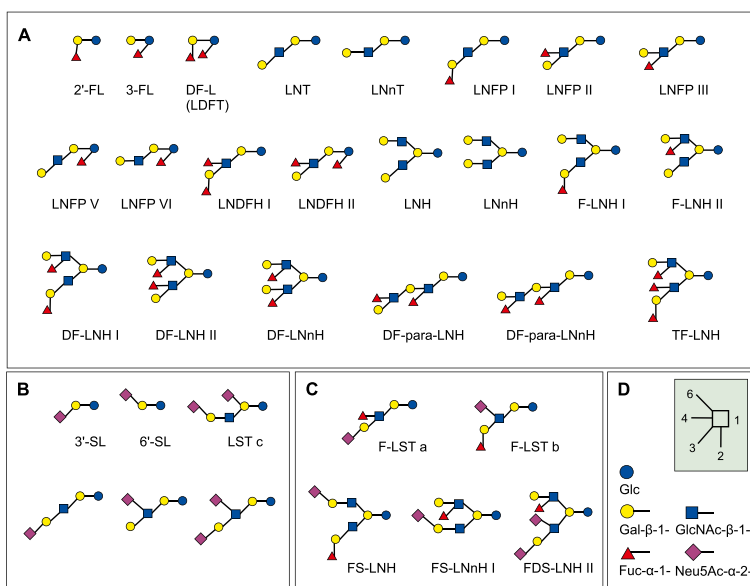
► **Funkcjonowanie bariery jelitowej (komórki nabłonkowe, szczelność i przepuszczalność bariery jelitowej, działanie przeciwdrobnoustrojowe)**

Ze względu na znaczne podobieństwo między receptorami na powierzchni komórek nabłonkowych człowieka a HMO te ostatnie funkcjonują jako „fatszywe przynęty” – wiążą patogeny, zapobiegając ich połączeniu z receptorem komórek nabłonkowych jelita,

a następnie kompleks drobnoustroj-HMO wydalany jest ze stolcem.

Prowadzi on do zmiany ekspresji genów odpowiedzialnych za syntezę receptorów nabłonkowych, co w efekcie utrudnia adhezję patogenów, uniemożliwiając zainicjowanie reakcji zapalnej [9, 10].

Najnowsze mieszaniny prebiotyków, w tym prebiotyków pochodzących z procesu fermentacji,



Ryc. 1. Złożoność oligosacharydów mleka kobiecego wg Thurl S., Munzert M., Boehm G., Matthews C., Stahl B., Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk, *Nutr Rev* 2017; 75(11): 920–933.



korzystnie wpływają na syntezę i skład krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, w tym zwłaszcza maślanu, mających korzystny wpływ na tworzenie tzw. bariery nabłonkowej i jej uszczelnianie [8].

► Układ odpornościowy

Uważa się, że HMO mogą bezpośrednio modulować działanie układu odpornościowego na poziomie wewnątrzkomórkowym poprzez zmianę profilu wytwarzanych cytokin (np. aktywując procesy regulujące równowagę Th1/Th2), stymulację makrofagów, zmniejszenie przechodzenia leukocytów przez ściany małych naczyń krwionośnych i ich aktywacji [9, 10, 11, 12]. Najnowsze badania wskazują, że potężenie 2'FL z scGOS/lcFOS stymuluje komórki dendrytyczne w kierunku profilu cytokinowego sprzyjającego rozwojowi tolerancji odpornościowej [13].

► Rozwój mózgu

HMO są źródłem kwasu sjałowego będącego czynnikiem wpływającym na rozwój mózgu [14, 15].

Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (European Food Safety Authority, EFSA) oraz Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA). Obie instytucje, niezależnie od siebie, potwierdziły bezpieczeństwo 2'-FL i LNnT stosowanych oddzielnie lub łącznie, dodawanych do mleka modyfikowanego początkowego, następnego lub mleka dla małych dzieci (typu junior) [16].

Organizacje te opierały się na wynikach szeregu badań klinicznych, których wnioski sprowadzały się do tego, że stosowanie mieszanek wzbogaconych w HMO jest bezpieczne, zapewnia rozwój podobny do dzieci karmionych pokarmem kobiecym, zmniejsza także częstość infekcji (zapalenia oskrzeli) i zużycie leków przeciwciepłotnych i antybiotyków [17, 18, 19].

Podsumowanie

Od 1950 roku mleka modyfikowane przeszły ogromne zmiany i w pewnym stopniu, choć wciąż nieudolnie, starają się naśladować pokarm kobiecy. Wciąż nie mamy jednak pewności, jakie będą odległe skutki tych modyfikacji. HMO choć nie mają znaczenia odżywczego, mają wyjątkową strukturę i metabolizm, i służą przede wszystkim wybiórczemu żywieniu niektórych drobnoustrojów, głównie *B. infantis*, *B. bifidum* i *B. breve*, zasiedlających przewód pokarmowy. Drobnoustroje te korzystnie modyfikują mikrobiotę i przyczyniają się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia wielu chorób, przede wszystkim zakażeń przewodu pokarmowego. Niemowlęta karmione sztucznie pozbawione są korzyści wynikających z obecności HMO. Jednak współczesna biotechnologia

pozwoliła na produkcję przemysłową przynajmniej niektórych HMO. Są one dodawane do niektórych mlek modyfikowanych. Dotychczasowe badania wykazują, że są bezpieczne. Na długoterminową ocenę ich stosowania będziemy musieli jednak jeszcze poczekać.

PIŚMIENICTWO:

- Bode L., Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama, *Glycobiology* 2012; 22: 1147–1162.
- Beghin L., Tims S., Roelofs M. et al., Combination of prebiotic oligosaccharides and fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* C50 and *Streptococcus thermophilus* O65) is safe and modulates the gut microbiota towards a microbiota closer of that of breastfed infants, *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019; 68: p1–1243. N–O–039.
- Bode L., Jantscher-Krenn E., Structure-function relationships of human milk oligosaccharides, *Adv Nutr* 2012; 3: 383–391.
- McGuire M.K., Meehan C.L., McGuire M.A. et al. What's normal? Oligosaccharide concentrations and profiles in milk produced by healthy women vary geographically. *Am J Clin Nutr* 2017; 105: 1086–1100.
- Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 491–502.
- Bezirtzoglou E., Tsiotsias A., Welling G.W., Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH), *Anaerobe* 2011; 17: 478–482.
- Sela D.A., Mills D.A., Nursing our microbiota: molecular linkages between bifidobacteria and milk oligosaccharides, *Trends Microbiol* 2010; 18: 298–307.
- Tan J., McKenzie C., Potamitis M. et al. The role of short-chain fatty acids in health and disease, *Adv Immunology* 2014; 121: 91–119.
- Bode L., Kunz C., Muhly-Reinholz M. et al. Inhibition of monocyte, lymphocyte, and neutrophil adhesion to endothelial cells by human milk oligo saccharides, *Thromb Haemost* 2004; 92: 1402–1410.
- Bode L., Rudloff S., Kunz C. et al. Human milk oligosaccharides reduce platelet-neutrophil complex formation leading to a decrease in neutrophil beta 2 integrin expression., *J Leukoc Biol* 2004; 76: 820–826.
- Comstock S.S., Wang M., Hester S.N. et al. Select human milk oligosaccharides directly modulate peripheral blood mononuclear cells isolated from 10-d-old pigs, *Br J Nutr* 2014; 111: 819–828.
- Newburg D.S., Tanritanir A.C., Chakrabarti S., Lactodifucotetraose, a human milk oligosaccharide, attenuates platelet function and inflammatory cytokine release, *J Thromb Thrombolysis* 2016; 42: 46–55.
- Overbeek S., Blijenberg B., Kettelarij N. et al. Human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose more efficiently modulates immunogenicity during maturation of human dendritic cells in the presence of scGOS/lcFOS, *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 2019; 68: p1–1243. N–O–008.
- Victoria C.G., Bahl R., Barros A.J. et al. Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016; 387: 475–490.
- Ballard O., Morrow A.L., Human milk composition: nutrients and bioactive factors, *Pediatr Clin North Am* 2013; 60: 49–74.
- EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2015. Scientific opinion on the safety of 2'-O-fucosyllactose as a novel food ingredient pursuant to Regulation (EC) No 258/97. *EFSA Journal* 2015; 13: 4184, 32 pp.
- Puccio G., Alliet P., Cajozzo C. et al. Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64(4): 624–631.
- Goehring K., Marriage B., Oliver J. et al. Similar to those who are breastfed, infants fed a formula containing 2'-Fucosyllactose have lower inflammatory cytokines in a randomized controlled trial. *J Nutr* 2016; 146(12): 2559–2566.
- Marriage B.J., Buck R.H., Goehring K.C. et al. Infants Fed a Lower Calorie Formula With 2'FL Show Growth and 2'FL Uptake Like Breast-Fed Infants, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61(6): 649–58.