

DESCIFRANDO EL CIRCUITO ENTEROMAMARIO

AUTOR:

Juan Miguel Rodríguez ^{1,2}¹ Dpto. Nutrición y Ciencia de los Alimentos, ² Instituto Pluridisciplinar, Universidad Complutense de Madrid, España<https://doi.org/10.55634/3.1.4>

RESUMEN

La leche materna es una fuente de bacterias para el intestino del lactante; sin embargo, el origen de las bacterias de la leche, así como su impacto en el establecimiento de la microbiota intestinal neonatal, sigue siendo en gran parte desconocido. En los últimos años, los resultados proporcionados por diferentes grupos de investigación sugieren que ciertas bacterias del tracto gastrointestinal materno podrían translocar a través de un mecanismo que implicaría a las células mononucleares (células dendríticas y macrófagos), migrar a las glándulas mamarias a través de una ruta celular endógena (la vía enteromamaria) y, posteriormente, colonizar el tracto gastrointestinal del lactante. En consecuencia, se podría actuar sobre la microbiota intestinal infantil mediante la modulación de la microbiota intestinal materna.

PALABRAS CLAVE: *lactancia, leche humana, microbiota, bacterias, translocación, células dendríticas*

En los últimos años, numerosos estudios han revelado que la leche humana contiene una microbiota propia, que se transfiere al lactante (Fernández et al., 2020). Tradicionalmente, cualquier célula bacteriana presente en la leche humana era considerada como el resultado de una contaminación que se originaba o bien a partir de la cavidad oral del lactante o bien a partir de la piel de la madre.

Sin embargo, la comparación entre las comunidades bacterianas detectadas en la leche y las encontradas en la piel del pecho o en la boca del niño han revelado que existen algunos filotipos compartidos entre los distintos nichos pero que existen también grandes diferencias entre ellos (Hunt et al. 2011, Cabrera-Rubio et al. 2012, Jost et al. 2013, Jimenez et al. 2015).

Por otra parte, la detección de células bacterianas vivas y/o de ADN correspondiente a especies anaerobias que están generalmente relacionadas con el ecosistema intestinal y que no pueden sobrevivir en lugares aeróbicos, como la piel, ha alimentado un debate científico sobre el origen de las bacterias asociadas con la leche y ha servido para hipotetizar que algunas de las bacterias de la leche humana pueden originarse en el tracto digestivo

materno (boca, tracto gastrointestinal) y llegar a la glándula mamaria a través de una ruta endógena (Rodríguez 2014). De hecho, los resultados de diversos estudios indican que, al menos, algunos miembros de la microbiota de la leche humana pueden proceder del tracto digestivo de la madre.

El término translocación bacteriana se define como el paso de bacterias viables desde el tracto gastrointestinal hacia la lámina propia y, posteriormente, hacia los ganglios linfáticos mesentéricos y otros órganos extra-intestinales, como el bazo, el hígado, los riñones, la cavidad peritoneal o el torrente sanguíneo.

Tradicionalmente, la translocación de las bacterias intestinales se había asociado con condiciones patológicas y, por lo tanto, se había estudiado principalmente en pacientes en los que las bacterias patógenas se habían diseminado causando sepsis, insuficiencia en diversos órganos e, incluso en algunas ocasiones, la muerte de las personas afectadas.

Sin embargo, se sabe que existe un proceso de translocación bacteriana fisiológica en individuos sanos, sin efectos perjudiciales para el huésped (Rodríguez et al. 2001).

De hecho, se ha sugerido que la translocación bacteriana a los tejidos extra-intestinales es un evento fisiológico beneficioso en niños sanos, ya que puede estar asociado con la maduración y aprendizaje inicial del sistema inmunitario neonatal (Perez et al. 2007).

Durante el embarazo y la lactancia se producen muchos cambios anatómicos y fisiológicos transitorios que implican virtualmente a todos los sistemas, incluyendo el cardiovascular, el respiratorio, el genitourinario y el digestivo, y que proporcionan un marco adecuado para el desarrollo del feto y del recién nacido.

Tales adaptaciones favorecen un aumento de la translocación bacteriana durante el final del embarazo y la lactancia.

La translocación bacteriana durante el periodo final de la gestación ya ha sido descrita en ratonas, en las que la inoculación oral de una cepa marcada genéticamente condujo a su aislamiento y detección por PCR en el líquido amniótico y la leche (Jiménez et al., 2005).

Trabajos posteriores han confirmado la translocación bacteriana desde el intestino a los ganglios linfáticos mesentéricos y a las glándulas mamarias en ratonas gestantes y lactantes (Perez et al., 2007; Treven et al., 2015).

Las bacterias se observaron histológicamente en la cúpula subepitelial y en las regiones intercelulares de las placas de Peyer, en la lámina propia del intestino delgado y en el tejido glandular mamario.

Las placas de Peyer de estas ratonas eran macroscópicamente más grandes y tenían una cúpula subepitelial más prominente que las de los animales control.

En el mismo estudio se tiñeron las células inmunitarias mononucleares presentes en las muestras de leche y sangre periférica de varias mujeres sanas con naranja de acridina, lo que permitió la identificación de bacterias en estrecha asociación con dichas células (Perez et al., 2007). En consecuencia, se ha sugerido que ciertas bacterias seleccionadas de la microbiota digestiva materna pueden acceder a las glándulas mamarias a través de una vía entero mamaria (Rodríguez, 2014).

Estudios previos han indicado que ciertas bacterias del tracto digestivo materno pueden propagarse a localizaciones extra digestivas en huéspedes sanos (Vankerckhoven et al., 2004, Dasanayake et al., 2005).

Posteriormente, otros trabajos han ofrecido una base científica para dicha translocación fisiológica.

El mecanismo implicaría a las células dendríticas y células CD18+ (Vázquez-Torres et al., 1999, Rescigno et al., 2001),

que serían capaces de captar bacterias no patógenas viables presentes en el lumen del intestino y, posteriormente, llevarlas a otros lugares, incluyendo la glándula mamaria lactante.

Cabe recordar que existe un intenso flujo de células inmunitarias intestinales a las glándulas mamarias durante el embarazo y la lactancia (Bertotto et al., 1991; Roitt et al., 2001).

El proceso de translocación bacteriana durante el final del embarazo y la lactancia puede estar favorecido por tres factores diferentes: (a) el estado de privilegio inmunológico para la tolerancia del feto; (b) la intensa vascularización de las glándulas mamarias durante esos periodos debido a grandes procesos de angiogénesis y vasculogénesis; y (c) el pre-calostro comienza a llenar el conducto mamario durante el último tercio del embarazo proporcionando un rico ambiente nutritivo para las bacterias, facilitando así su crecimiento.

Para demostrar ese proceso in vivo, nuestro grupo investigó la posibilidad de que la administración oral de cepas de *Lactococcus lactis* y *Ligilactobacillus salivarius* condujese a su translocación *in vivo* durante la gestación, transfiriéndose desde el aparato digestivo hasta la glándula mamaria (de Andrés et al., 2018).

Para poner de manifiesto esta posible ruta entero mamaria, se recurrió al marcaje genético y fenotípico (*genes lux*) de las cepas y a su posterior administración por vía oral a ratonas gestantes.

Este método de marcaje constituye una excelente herramienta para la detección *in vivo* de bacterias específicas en modelos animales.

Ambas cepas pudieron aislarse de muestras de leche o de biopsias de glándula mamaria tras su administración oral a las ratonas.

Se podría argumentar que su presencia en la leche podría ser el resultado de una contaminación fecal superficial; sin embargo, tal ruta difícilmente puede explicar su aislamiento y detección a partir de biopsias mamarias profundas.

Por otra parte, en un trabajo previo, la administración oral de *L. salivarius* PS2 a mujeres embarazadas condujo a la presencia de la cepa en la leche de algunas de las mujeres después del parto (Fernández et al., 2016).

Hay que señalar que, en contraste con las ratonas, la contaminación de la leche humana con material fecal resulta altamente improbable (Mediano et al., 2017).

Se requieren más estudios para elucidar los mecanismos moleculares exactos por los cuales algunas cepas bacterianas pueden translocar fisiológicamente en ciertos huéspedes o etapas de la vida.

No obstante, la existencia de tales vías bacterianas entero-mamarias proporcionaría nuevas oportunidades para manipular la microbiota materno-fetal alterada, reduciendo el riesgo de parto prematuro, mastitis o de ciertas enfermedades infantiles.

En este contexto, ya se ha demostrado que la administración oral de algunas cepas aisladas de leche humana a mujeres con mastitis en curso o con una historia de mastitis tras embarazos previos conduce tanto a su presencia en la leche como a la prevención o curación de esa patología (Arroyo et al., 2010; Fernandez et al., 2016).

CONFLICTO DE INTERÉS: No

BIBLIOGRAFIA:

- 1.Arroyo R, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez JM. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of lactobacilli isolated from breast milk. *Clin Infect Dis*. 2010;50(12):1551-1558. doi:10.1086/652763
- 2.Bertotto A, Gerli R, Castellucci G, Scalise F, Vaccaro R. Human milk lymphocytes bearing the gamma/delta T-cell receptor are mostly delta TCS1-positive cells. *Immunology*. 1991;74(2):360-361.
- 3.Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):544-551. doi:10.3945/ajcn.112.037382
- 4.Dasanayake AP, Li Y, Wiener H, Ruby JD, Lee MJ. Salivary *Actinomyces naeslundii* genospecies 2 and *Lactobacillus casei* levels predict pregnancy outcomes. *J Periodontol*. 2005;76(2):171-177. doi:10.1902/jop.2005.76.2.171
- 5.de Andrés J, Jiménez E, Chico-Calero I, Fresno M, Fernández L, Rodríguez JM. Physiological translocation of lactic acid bacteria during pregnancy contributes to the composition of the milk microbiota in mice. *Nutrients*. 2017;10(1):14. doi:10.3390/nu10010014
- 6.Fernández L, Cárdenas N, Arroyo R, et al. Prevention of Infectious Mastitis by Oral Administration of *Lactobacillus salivarius* PS2 During Late Pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2016;62(5):568-573. doi:10.1093/cid/civ974
- 7.Fernández L, Pannaraj PS, Rautava S, Rodríguez JM. The microbiota of the human mammary ecosystem. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 586667. doi:10.3389/fcimb.2020.586667
- 8.Jiménez E, de Andrés J, Manrique M, et al. Metagenomic analysis of milk of healthy and mastitis-suffering women. *J Hum Lact*. 2015;31(3):406-415. doi:10.1177/0890334415585078
- 9.Jiménez E, Fernández L, Marín ML, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol*. 2005;51(4):270-274. doi:10.1007/s00284-005-0020-3 Jimenez et al. 2015
- 10.Jost T, Lacroix C, Braegger C, Chassard C. Assessment of bacterial diversity in breast milk using culture-dependent and culture-independent approaches. *Br J Nutr*. 2013;110(7):1253-1262. doi:10.1017/S0007114513000597
- 11.Mediano P, Fernández L, Jiménez E, et al. Microbial diversity in milk of women with mastitis: potential role of coagulase-negative staphylococci, viridans group streptococci, and corynebacteria. *J Hum Lact*. 2017;33(2):309-318. doi:10.1177/0890334417692968 Mira y Rodríguez, 2017
- 12.Perez PF, Doré J, Leclerc M, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells?. *Pediatrics*. 2007;119(3):e724-e732. doi:10.1542/peds.2006-1649
- 13.Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol*. 2001;2(4):361-367. doi:10.1038/86373
- 14.Rodríguez JM. The origin of human milk bacteria: is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation? *Adv Nutr*. 2014;5(6):779-784. doi:10.3945/an.114.007229
- 15.Rodríguez AV, Baigorri MD, Alvarez S, Castro GR, Oliver G. Phosphatidylinositol-specific phospholipase C activity in *Lactobacillus rhamnosus* with capacity to translocate. *FEMS Microbiol Lett*. 2001;204(1):33-38. doi:10.1111/j.1574-6968.2001.tb10858.x
- 16.Roitt I, 2001. *Essential Immunology*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 2001.
- Treven P, Mrak V, Bogovič Matijašić B, Horvat S, Rogelj I. Administration of probiotics *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Lactobacillus gasseri* K7 during pregnancy and lactation changes mouse mesenteric lymph nodes and mammary gland microbiota. *J Dairy Sci*. 2015;98(4):2114-2128. doi:10.3168/jds.2014-8519
- 17.Vankerckhoven, V. V., Autgaerden, T. V., Huys, G., Vancanneyt, M., Swings, J., & Goossens, H. Establishment of the PROSAFE collection of probiotic and human lactic acid bact. *Microb Ecol Health Dis* 2004; 16: 131-136.doi: 10.1080/08910600410032349
- 18.Vazquez-Torres A, Jones-Carson J, Bäumlér AJ, et al. Extraintestinal dissemination of *Salmonella* by CD18-expressing phagocytes. *Nature*. 1999;401(6755):804-808. doi:10.1038/44593