Artículo de Revisión / Review Article

Hidratos de carbono complejos en la leche materna: los oligosacáridos (Parte 1)

Complex carbohydrates in breast milk: oligosaccharides (Part 1)

RESUMEN

Los oligosacáridos de la leche materna (HMOs) son unas 200 moléculas distintas sintetizadas y secretadas por la glándula mamaria a partir de lactosa a la que diversos enzimas unen monosacáridos simples (glucosa, galactosa, *n*-acetil galactosamina, fucosa y ácido siálico). Estas uniones y sus diferentes orientaciones espaciales generan una gran diversidad de estructuras químicas y de funcionalidades. La concentración de los HMOs es mayor en el calostro (± 25 g/L), está relacionada con la duración del embarazo y la lactancia: disminuyen progresivamente hasta la mitad de los niveles iniciales. La genética materna influye en el perfil de algunos HMOs; el gen FUT2, que codifica la síntesis de la fucosiltransferasa 2 (FUT2) condiciona el llamado carácter secretor en 75-85% de las mujeres y hace que los antígenos del grupo ABO(H) sean secretados en los líquidos orgánicos (saliva, lágrimas, semen). La ausencia de actividad del gen FUT2 condiciona el carácter no-secretor (15-25% de las mujeres). La actividad del gen FUT3 condiciona la actividad de la fucosiltransferasa 3 (FUT3) que se asocia con el grupo sanguíneo Lewis+ mientras que su ausencia caracteriza a los portadores como Lewis 0. Los HMOs son absorbidos a nivel del intestino como trazas (1%) pero incluso en esas cantidades ejercerían efectos sistémicos. Palabras claves: Ácido siálico; Carácter secretor; Fucosa; Oligosacáridos de la leche materna; Lactosa.

ABSTRACT

Human milk oligosaccharides (HMOs) are a family of some 200 different molecules synthesized by the mammary gland. At the core is a molecule of lactose, which is linked by different enzymes to glucose, galactose, *n*-acetyl galactosamine, fucose or sialic acid. These linkages and their different spatial orientation generate, besides the possibilities of numerous chemical structures, the potential for different spatial isomers. The concentration of HMOs in human milk depends on pregnancy and breastfeeding duration. They are highest in colostrum (± 25 g/L) and decrease over time to half this initial level. Maternal genetics modifies the concentration and profile of some oligosaccharides. For example, the FUT2 gene codifies the

synthesis of fucosyltransferase 2 (FUT2) whose activity generates the secretor status for antigens of the ABO(H) blood group in organic fluids (saliva, milk, tears, semen) among 75-85% of the carriers of the trait. The absence of activity of the FUT2 gene conditions the non-secretor status (15-25% of women). The FUT3 gene regulates the activity of the fucosyltransferase 3 (FUT3) that is associated with the Lewis blood group. Traces of HMOs (1%) are absorbed in the intestinal tract, however, they exert important systemic effects even at low concentrations.

Keywords: Fucose; Human milk oligosaccharides; Lactose; Secretor trait; Sialic acid.

Oscar Brunser Tesarschü^{1,2*}.

1. Profesor Titular de Pediatría, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

2. Representante en Chile, Nestle Nutrition Institute, Vevey, Suiza.

*Dirigir correspondencia a: Oscar Brunser Tesarschü.

Avda. Las Condes 11287, Las Condes, Santiago.

E-mail: oscar.brunser@CL.nestle.com // obrunser@icloud.com.

Este trabajo fue recibido el 25 de febrero de 2019.

Aceptado con modificaciones: 23 de abril de 2019.

Aceptado para ser publicado: 06 de mayo de 2019.

INTRODUCCIÓN
Los hidratos de carbono complejos
de la leche materna

A principios del siglo 20 la lactosa, que en la leche materna alcanza concentraciones de ± 70 g/L, ya era identificada como el hidrato de carbono más abundante. Alrededor de 1920 se reconoció que existían otros azúcares, difíciles de identificar con las técnicas disponibles, que fueron denominados genéricamente ginolactosa¹. En la década de 1980 nuevas técnicas de laboratorio permitieron un análisis detallado de estos compuestos, determinar su composición química y la disposición espacial de sus monosacáridos componentes y los enlaces químicos y grupos funcionales mediante los que interactúan con las estructuras del tracto gastrointestinal y las bacterias de la microbiota^{2,3}. Este conjunto de compuestos fue denominado oligosacáridos de la leche materna (HMOs). La identificación de la 2'FL (2' fucosil lactosa) y la 3'FL (3' fucosil lactosa) fue efectuada mediante cromatografía bidireccional en papel en la década de 1950; métodos más avanzados permiten en la actualidad la separación e identificación de los HMOs y establecer su estructura tridimensional en forma precisa y eficiente^{3,4,5,6} (Tabla 1).

Los HMOs son sintetizados en la glándula mamaria teniendo como núcleo a la lactosa. Este disacárido es producido en una reacción en que la lactosa sintasa, en presencia de α -lactalbúmina genera un enlace glucosídico β 1-4 entre una molécula de glucosa y una de galactosa. La lactosa forma el polo reductor de los HMOs^{7,8}. Cinco monosacáridos: glucosa (Glc), galactosa (Gal), fucosa (Fuc; 6 desoxi-L-galactosa), n-acetil glucosamina (GlcNAc) y ácido siálico (Neu5Ac) son unidos a la lactosa para dar origen a los diferentes HMOs, lo que posibilita la gran variedad de sus estructuras químicas (Figura 1). La lactosa a la que se une Fuc a nivel de su Gal mediante un enlace α 1-2 da origen a la molécula de 2'FL; si la unión se efectúa mediante un enlace α 1-3 a nivel de la Glc se genera la 3'FL⁸. La lactosa puede ser unida con ácido siálico mediante enlaces α 2-3 o α 2-6 resultando en la formación de 3'SL

y la 6'SL, respectivamente⁴. Estos cuatro trisacáridos son denominados genéricamente oligosacáridos de cadena corta. Las uniones β 1-3 entre monosacáridos dan origen a compuestos lineales⁹ en tanto que los enlaces β 1-6 generan una ramificación de la cadena⁴. Las elongaciones de las cadenas de sacáridos mediante uniones β 1-3 o β 1-6 con Gal β 1-3GlcNAc son denominadas cadenas tipo 1 mientras que las elongaciones mediante enlaces Gal β 1-4GlcNAc forman cadenas tipo 2^{3,1} (Figura 2).

En los oligosacáridos complejos la lactosa puede ser alargada hasta con 15 unidades repetidas de GlcNAc. El final de la cadena de GlcNAc es marcado por una o dos unidades de lacto-N-biosa (β -D-Gal(1-3)D-GlcNAc); la cadena de N-acetil lactosamina puede ser alargada a su vez mediante la adición de lactosa^{4,8,10,11}. La lactosa y la cadena de poli-lactosamina pueden ser sialiladas en su término mediante enlaces α 2-3 y/o α 2-6, o ser fucosiladas en sus posiciones α 1-2, α 1-3 y o α 1-4 en un proceso en que actúan fucosiltransferasas codificadas por el patrimonio genético materno y cuyos niveles de actividad son variables¹² (Figura 3). En los HMOs, el carboxilo del ácido siálico genera una carga negativa (ácida) y su adición a la cadena depende de sialil transferasas. Tomando como base esta descripción es posible clasificar a los HMOs en tres categorías: 1) oligosacáridos neutros fucosilados; 2) oligosacáridos neutros, no fucosilados pero con n-acetil glucosamina y, 3) oligosacáridos ácidos por la presencia de ácido siálico¹³.

Como en la estructura de estas moléculas pueden participar los cinco monosacáridos, y como cada par de monosacáridos puede estar unido teóricamente con orientaciones espaciales alfa o beta (cis o trans) por 13 enlaces químicos distintos, y considerando además las posibles orientaciones espaciales de los enlaces entre los átomos de carbono que constituyen los anillos de cada monosacárido, se pueden generar miles de compuestos diferentes. Esto significa que las moléculas presentes en la leche materna son el producto de un proceso de selección y que esta variedad de estructuras posibilita adaptaciones

Tabla 1. Principales HMOs en la leche materna¹⁷.

Categorías de HMOS (% del total)	Oligosacáridos
Fucosilados (35 – 50%)	2'fucosil lactosa (2'FL) 3'fucosil lactosa (3'FL) Lacto-N-fucopentaosa I (LNFP I) Lacto-N-fucopentaosa II (LNFP II)
Sialilados (12 – 14%)	3'sialil lactosa (3'SL) 6'sialil lactosa (6'SL)
No fucosilados, neutrales (42 – 55%)	Lacto-N-neotetraosa (LNnT)

Figura 1. Claves para la identificación de los monosacáridos.

Figura 2. Estructuras representativas de las principales categorías de HMOs.

Figura 3. Estructura de los HMOs más importantes.

frente a cambios de la microbiota intestinal y de los requerimientos metabólicos de cada lactante. Aunque en la leche de grupos de mujeres que amamantan han sido demostradas más de 200 estructuras distintas de HMOs, individualmente las madres sintetizan unas 65 moléculas diferentes.

Siete oligosacáridos representan la mayor proporción de los HMOs está constituida por siete oligosacáridos. La estructura molecular de los HMOs es diferente de los fructooligosacáridos como la inulina, o de los galactooligosacáridos, que son estructuras lineales de longitud

variable, formadas por sólo uno, o a lo más dos monosacáridos diferentes. Estos son unidades de fructosa ligadas por enlaces $\beta 2-1$ en el caso de la inulina, o $\beta 1-3$, $\beta 1-4$, o $\beta 1-6$ para los galacto-oligosacáridos, que son compuestos sintéticos algo más ramificados^{14,15}.

El perfil de los HMOs varía a lo largo de la lactancia, incluso al comparar mujeres con diferentes orígenes étnicos. La concentración de HMOs en el calostro es 20 - 25 g/L inicialmente, que en la leche madura desciende a 10 - 15 g/L, lo que equivale a 1,5 - 2,3 g/100 kcal si se asume que la densidad energética de la leche materna es 64 kcal/dL.

Esta disminución de la concentración de HMOs durante la lactancia no es un proceso uniforme: la 2'FL disminuye a la mitad entre los 8 y los 180 días de lactancia (desde 2.200 mg/kg a 1.100 mg/kg) en tanto que en el mismo lapso la 3'FL aumenta desde 100 mg/kg a casi 1.000 mg/kg. Esto sugiere que las concentraciones de estos compuestos están reguladas en la glándula mamaria y obedecen a necesidades metabólicas de la glándula o del lactante. Las concentraciones de los HMOs disminuyen con diferentes velocidades al comparar, por ejemplo, la LNT con la LNnT y a las concentraciones de la 3'SL con la 6'SL^{16,17} (Figura 4).

Genética materna y síntesis de HMOs

La genética materna interviene en la síntesis de HMOs; de manera que la madre transmite a su descendencia, a través de su leche, productos de su patrimonio genético. La presencia de oligosacáridos neutros depende de la actividad de la FUT2, enzima que cataliza la unión de unidades de Fuc a los oligosacáridos neutros y a epítomos de los grupos sanguíneos ABO(H) mediante un enlace α 1-2. Este proceso permite el paso de oligosacáridos 2'fucosilados a la leche materna. La FUT2 está activa en 75-85% de las madres y sus compuestos fucosilados en la leche definen el carácter de secretor, por lo que estas madres son denominadas secretoras; la frecuencia de este carácter en la población se relaciona con el grupo étnico al que pertenecen. Además de 2'FL, la leche de estas mujeres contiene altas concentraciones de otros HMOs fucosilados, principalmente LNFP I, LNFP III

y cantidades menores de otros compuestos relacionados estructuralmente. El 15-20% de las mujeres no son portadoras de una FUT2 activa, no secretan los grupos sanguíneos del sistema ABO(H) ni HMOs 2-fucosilados en sus líquidos orgánicos y son definidas como no-secretoras^{4,10,12,18,19}.

La FUT3 cataliza la adición de fucosa mediante enlaces α 1-3/4 a epítomos de los antígenos del grupo sanguíneo Lewis: las mujeres portadoras de este rasgo se denominan Lewis positivas (Lewis+); la FUT3 está inactiva en otras mujeres y su leche contiene cantidades muy reducidas de HMOs con enlaces α 1-3 o α 1-4 (Lewis 0).

El nivel de HMOs en la leche materna es influido tanto por el carácter secretor como por el sistema del grupo sanguíneo Lewis. Este último se diferencia en dos formas moleculares denominadas a y b dependiendo del sitio del antígeno Lewis al que la FUT3 ha ligado el fucosilo: Lewis-a tiene un fucosilo unido mediante un enlace α 1-4 a la n-acetil glucosamina subterminal del trisacárido sintetizado por la FUT2 actuando sobre la lactosa. Cuando la FUT3 actúa sobre una molécula de lactosa que ha sido modificada previamente por la FUT2 se genera una molécula Lewis-b; cuando el oligosacárido no ha sido modificado previamente por la FUT2 se genera una molécula Lewis-a. En las madres cuya FUT3 no está activa, la concentración de sus oligosacáridos ligados al grupo Lewis es baja en comparación con aquellas cuya FUT3 está activa (Lewis 0)^{4,12}.

De lo antedicho resulta que la concentración de HMOs en la leche es más baja cuando en la glándula mamaria ni

Figura 4. Concentraciones de HMOs seleccionados y sus cambios en la leche materna durante la lactancia. (Tomado de Austin y et al.¹⁶).

la FUT2 ni la FUT3 están activas. Tomando en cuenta las posibles combinaciones entre las actividades de la FUT2 y la FUT3 es posible clasificar a las mujeres en cuatro grupos: I) FUT2 activa, FUT3 activa: Secretor, Lewis positivo (Se+ Le+); II) FUT2 activa, FUT3 inactiva: Secretor, Lewis negativo (Se+ Le-); III) FUT2 inactiva, FUT3 activa: no-secretor, Lewis positivo (Se- Le+) y, IV) FUT2 inactiva, FUT3 inactiva: No-secretor, Lewis negativo (Se- Le-).

Niveles de oligosacáridos en la leche de madres secretoras y no secretoras

La concentración de HMOs es más elevada en el calostro, en la leche de transición y la leche madura de las madres portadoras del rasgo "secretor"¹⁶. El más abundante de los HMOs es la 2'FL, cuya concentración molar representa aproximadamente 30% del total. Al estudiar grupos de población, 15 -20% de su leche no contiene oligosacáridos producidos por la actividad de la FUT2 o son detectados en niveles muy bajos (madres no secretoras)¹⁷ (Tabla 2).

Tabla 2. Niveles de oligosacáridos en la leche de mujeres en relación con los rasgos secretor y no-secretor (g/L)³¹.

Carácter	Calostro	Transición	Madura
Secretor (g/L)	9,67	9,47	8,67
No secretor (g/L)	5,15	5,61	5,54

En un seguimiento longitudinal de 50 días madre/hijo en Singapur se recolectaron muestras de leche materna a los 30, 60 y 120 días del parto y los HMOs representativos de la actividad de la FUT2, 2'FL y LNnT, así como la 3' y 6'SL y la LNT fueron cuantificados¹⁸. Las madres del grupo no-secretor tenían concentraciones de 2'FL, entre 10 y 15 mg/L, en contraste con las portadoras del carácter secretor+, cuyas concentraciones eran 2033 mg/L en el primer mes, aunque fueron descendiendo en el transcurso de la lactancia. En las madres no-secretoras, el HMO con concentraciones más altas fue LNT (1.248 mg/L) que también fue disminuyendo en los 4 meses siguientes; en estas madres los niveles de LNT fueron significativamente más elevados que en aquellas que tenían niveles elevados de 2'FL. A los 30 días de lactancia quienes tuvieron niveles bajos de 2'FL también tenían concentraciones bajas de LNnT; lo opuesto ocurrió con los niveles de LNnT cuando los niveles de 2'FL eran altos. Este tipo de correlaciones no fue observado en relación con la 2'FL respecto de la 3'S y 6'S. Las bajas concentraciones de 2'FL en la leche de las madres no-secretoras se deberían a mutaciones con pérdida de función del gen 2'FL. Estos cambios de concentraciones significan que, como consecuencia de polimorfismos de la FUT2, los lactantes reciben diferentes cantidades y perfiles de oligosacáridos; sería interesante poder relacionar estos

niveles con fenómenos como la colonización del tubo digestivo por bifidobacterias y la existencia de morbilidades o sus ausencias¹⁸.

Oligosacáridos en la leche de otros mamíferos

El contenido de oligosacáridos de la leche de otros mamíferos ha sido objeto de estudios y comparaciones con la leche materna. Ninguna de las leches de los otros mamíferos contiene la cantidad o diversidad de estructuras moleculares de la leche humana: en los animales domésticos cuya leche es utilizada en la alimentación humana, las concentraciones de oligosacáridos son 100 a 1.000 veces menores y con mucha menor diversidad de estructuras; además, prácticamente no contienen oligosacáridos fucosilados (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación de la estructura química de los oligosacáridos de la leche materna y la leche de vaca⁴.

Compuesto	Leche materna	Leche de vaca
Número de oligosacáridos identificados	> 200	~ 40
Lactosa (g/L)	70	48
Oligosacáridos (g/L)	10 – 15	0,05
Fucosilados (%)	50 – 80	~ 1
Sialilados (%)	10 – 20	~ 70

Para obtener oligosacáridos en cantidades industriales se puede utilizar el suero de leche que sobra de la fabricación de queso, pero los oligosacáridos de la leche de vaca, cabra u oveja son diferentes de aquellos de la leche humana y sus propiedades y efectos son desconocidos¹⁹.

Las concentraciones de oligosacáridos en la leche de vaca son bajas y son mayormente ácidos y no fucosilados; los más abundantes son formas de lactosa galactosilada sin N-acetil galactosamina, pero que contienen ácido N-glucolil neuramínico; en algunos de ellos hay lactosamina en vez de lactosa. Esto significa que las fórmulas infantiles en base a leche de vaca tienen niveles muy bajos de oligosacáridos parecidos a los de la leche materna y carecen de sus efectos funcionales^{20,21,22}. La leche de los demás mamíferos tampoco aporta oligosacáridos que se pudieran incorporar a fórmulas infantiles.

Destino de los oligosacáridos de la leche materna

Por el tubo digestivo de los lactantes transitan diariamente varios gramos de HMOs que son excretados en las heces sin haber sido digeridos ni fermentados; 1 a 2% del total es excretado por la orina. Por lo tanto, los HMOs identificados en las deposiciones de los lactantes reflejan con bastante precisión a aquellos presentes en la leche materna²³.

Esto fue corroborado en un estudio de los HMOs presentes en heces de lactantes norteamericanos amamantados los que fueron correlacionados además con sus niveles en la orina; las concentraciones de 2'FL y LNnT en el plasma y la orina se correlacionaban con las concentraciones de HMOs en la leche materna²⁴. En los primeros meses de vida unos 200 mg de HMOs son excretados en la orina después de haber transitado en la circulación sanguínea. Los transportadores de HMOs a nivel intestinal y su selectividad se desconocen. Se desconoce asimismo si los compuestos excretados en la orina fueron filtrados en los glomérulos o secretados en los túbulos²⁶. Los HMOs circulantes pueden ejercer efectos antiinflamatorios y antibacterianos incluyendo el bloqueo de la adherencia de leucocitos o bacterias al endotelio vascular²³.

Estudios de la síntesis de HMOs marcándolos con ¹³C-galactosa y ¹³C-glucosa mostraron que la galactosa es transportada inmediatamente a la glándula mamaria, aparece incorporada en diversos HMOs y su concentración va disminuyendo en el transcurso del día. Al día siguiente aparece un segundo peak cuyo origen es la ¹³C-glucosa que fue incorporada inicialmente al glucógeno hepático y es transportada posteriormente a la glándula mamaria como glucosa donde es isomerizada a galactosa e incorporada a HMOs²⁷. En la orina de los lactantes se detectó ¹³C en HMOs cuya estructura necesariamente había sido sintetizada en la glándula mamaria. Asimismo, cuando los oligosacáridos sialilados de la leche materna llegan al intestino de los lactantes, una o ambas unidades terminales de ácido siálico de su cadena de glucanos son liberadas por hidrólisis, pasan a la circulación y atraviesan la barrera hemato-encefálica. Este suministro de ácido siálico contribuye a satisfacer los elevados requerimientos del tejido nervioso en una etapa de rápido crecimiento y desarrollo de sus estructuras^{28,29}.

En un estudio en mujeres embarazadas sometidas a cesáreas fue estudiada la presencia de HMOs en su orina antes del parto, en el líquido amniótico durante la intervención y en su leche 4 días después. Las concentraciones de HMOs variaron dependiendo de la naturaleza de la muestra, pero los peaks fueron comparables en cada localización: esto indica que durante el embarazo hay transporte a través de distintos epitelios; llamó especialmente la atención la presencia de 2'FL, 3'FL, DFL y 6'SL en el líquido amniótico. Esto significa que el feto entra en contacto con estos compuestos *in utero*. Acerca del significado funcional de esta presencia en el líquido amniótico solo cabe especular. La excreción urinaria de HMOs se detecta desde finales del primer trimestre del embarazo, lo que indica un pasaje por la circulación sistémica y llegando probablemente a

todos los órganos maternos y al feto³⁰.

En conclusión, los HMOs representan una familia compleja y numerosa de hidratos de carbono no digeribles ni fermentables, cuya composición depende en parte de la genética materna. Su concentración disminuye selectivamente a lo largo de la lactancia, lo que indica que es un proceso regulado.

Conflicto de intereses. Sí. El Dr. Oscar Brunser es Director Médico (RMA) de Nutrición Infantil en Nestlé de Chile y Representante en Chile del Nestlé Nutrition Institute

BIBLIOGRAFÍA

1. Kunz C. Historical aspects of human milk oligosaccharides. *Adv Nutr* 2012; 3:430S-4339S.
2. Ruhaak LR, Lebrilla CB. Analysis and role of oligosaccharides in milk. *BMB Rep* 2012; 45: 442-451.
3. Ruhaak LR, Lebrilla CB. Advances in analysis of human milk oligosaccharides. *Adv Nutr* 2012; 3: 406S-4014S.
4. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology* 2012; 22: 1147-1162.
5. Wu S, Salcedo J, Tang N, Waddell K, et al. Employment of tandem mass spectrometry for the accurate and specific identification of oligosaccharide structures. *Anal Chem* 2012; 84: 7456-7462.
6. Ruhaak LR, Stroble C, Underwood MA, Lebrilla CB. Detection of milk oligosaccharides in plasma of infants. *Anal Bioanal Chem* 2014; 406: 5775-5784.
7. Neville MC. Introduction: alpha-lactalbumin, a multifunctional protein that specifies lactose synthesis in the Golgi. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2009; 14: 211-212.
8. Bode L. Human milk oligosaccharides: prebiotics and beyond. *Nutr Rev* 2009; 67 (Suppl 2): 1183-S191.
9. Jantscher-Krenn E, Bode L. Human milk oligosaccharides and their potential benefits for the breast-fed neonate. *Minerva Pediatr* 2012; 64: 83-99.
10. Bode L, Jantscher-Krenn E. Structure-function relationships of human milk oligosaccharides. *Adv Nutr* 2012; 3: 383S-391S.
11. Urashima T, Asakuma S, Leo F, Fukuda K, et al. The predominance of type I oligosaccharides is a feature specific to human breast milk. *Adv Nutr* 2012; 3: 473S-482S.
12. Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev* 2015; 91: 619-622.
13. Bode L, Contractor N, Barile D, Pohl N, et al. Overcoming the limited availability of human milk oligosaccharides: challenges and opportunities for research and application. *Nutr Rev* 2016; 74: 635-644.
14. Bali V, Panesar PS, Bera MB, Panesar R. Fructo-oligosaccharides: production, purification and potential applications. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2015;55: 1475-1490.
15. Torres DPM, Gonçalves MPF, Rodrigues LB. Galacto-oligosaccharides: production, properties, applications, and significance as prebiotics. *Comp Rev Food Sci Food Safety* 2010; 9: 438-452.
16. Austin S, De Castro CA, Bénet T, Hou Y, et al. Temporal change of the content of 10 oligosaccharides in the milk of Chinese urban mothers. *Nutrients* 2016; 8: 346-368.
17. Donovan SM, Comstock SS. Human milk oligosaccharides influence neonatal mucosal and systemic immunity. *Ann Nutr Metab* 2016; 69 Suppl 2: 42-51.
18. Sprenger N, Lee LY, De Castro C, Steenhout P, et al. Longitudinal

change of selected human milk oligosaccharides and association to infants' growth, an observatory, single center, longitudinal cohort study. *PLoS One* 2017; 12: e0171814.

19. Ravindran S. Producing human milk sugars for use in formula. *SPLASH! Milk science update. J Internat Milk Genomics Consortium*. October 2015.
20. Kobata A. Structures and application of oligosaccharides in human milk. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2010; 86: 731-747.
21. Tao N, DePeters EJ, Freeman S, German JB, Grimm R, Lebrilla CB. Bovine milk glycome. *J Dairy Sci* 2008; 91: 3768-3778.
22. Urashima T, Saito T, Nakamura T, Messer M. Oligosaccharides of milk and colostrum in non-human mammals. *Glycoconj J* 2001; 18: 357-371.
23. Albrecht S, Schols HA, van den Heuvel EG, Voragen AG, Gruppen H. Occurrence of oligosaccharides in feces of breast-fed babies in their first six months of life and the corresponding breast milk. *Carbohydr Res* 2011; 346: 2540-2550.
24. Goehring KC, Kennedy AD, Prieto PA, Buck RH. Direct evidence for the presence of human milk oligosaccharides in the circulation of breastfed infants. *PLoS One* 2014; 9: e101692.
25. Albrecht S, Schols HA, van Zoeren D, van Lingen RA, et al. Oligosaccharides in feces of breast- and formula-fed babies. *Carbohydr Res* 2011; 346: 2173-2181.
26. Rudloff S, Pohlentz G, Borsch C, Lentze MJ, et al. Urinary excretion of in vivo ¹³C-labelled milk oligosaccharides in breastfed infants. *Br J Nutr* 2012; 107: 957-963.
27. Rudloff S, Obermeier S, Borsch C, Pohlentz G, Hartmann R, Brösicke H, Lentze MJ, Kunz C. Incorporation of orally applied (13)C-galactose into milk lactose and oligosaccharides. *Glycobiology* 2006; 16: 477-487.
28. Rudloff S, Kunz C. Milk oligosaccharides and metabolism in infants. *Adv Nutr* 2012; 3: 398S-3405S.
29. Sprenger N, Duncan PI. Sialic acid utilization. *Adv Nutr* 2012;

3: 392S-397S.

30. Wise A, Robertson B, Choudhury B, Rautava S, et al. Infants Are Exposed to Human Milk Oligosaccharides Already in utero. *Front Pediatr* 2018; 6:270. doi:10.3389/fped.2018.00270.
31. Kunz C1, Meyer C, Collado MC, Geiger L, García-Mantrana I, Bertua-Ríos B, et al. Influence of Gestational Age, Secretor, and Lewis Blood Group Status on the Oligosaccharide Content of Human Milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64(5):789-798. doi: 10.1097/MPG.0000000000001402.

GLOSARIO

2'FL: 2' fucosil lactosa; 3'FL: 3' fucosil lactosa; 3'SL: 3' sialil lactosa; 6'SL: 6' sialil lactosa; APLV: alergia a proteínas de la leche de vaca; β-D-Gal(1-3)D-GlcNAc: lacto-N-biosa; DFL: difucosil lactosa; DSLNT: disialil lacto-N-tetraosa; EA: efectos adversos; ECN: enterocolitis necrosante; EFSA: European Food Safety Administration; F: fucosa; FDSLNH: fucosil disialil lacto-N-hexaosa; FLNH: fucosil lacto-N-hexaosa; FUT2: fucosil transferasa 2; FUT3: fucosil transferasa 3; FOS: fructooligosacáridos; GOS: galactooligosacáridos; Gal: galactosa; Glc: glucosa; GlcNAc: n-acetil glucosamina; HMOs: oligosacáridos de la leche materna; IFN-α2: interferón-α2; IL: interleuquina; IL-1ra: activador-1a del receptor de la interleuquina-1; JUNJI: Junta Nacional de Jardines Infantiles de Chile; LDFH-I: lacto-difucohexaosa I; LNF-I: lacto-N-fucosa I; LNF II: lacto-N-fucosa II; LNDFH-I: lacto-N-difucohexaosa; LNFP I: lacto-N-fucopentaosa I; LNFP II: lacto-N-fucopentaosa II; LNFP III: lacto-N-fucopentaosa III; LNFP V: lacto-N-fucopentaosa; LN: lacto-N-neohexaosa; LnT: lacto neotetraosa; LNT: lacto-N-neotetraosa; LPS: lipopolisacárido; LSTb: lacto sialil tetraosa; Neu5AC: ácido siálico; PBMC: monocitos circulantes en la sangre periférica; RANTES: Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted: regulada al ser activada, expresada y secretada por células T normales; RV: rotavirus; SLNT: sialil-N-tetraosa; TLR: toll-like receptors; TNF: factor de necrosis tumoral; UFC: unidades formadoras de colonias; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.