Importancia de la Lactancia Materna en el concepto DOHaD

Origen de la Salud y Enfermedad en el curso de la vida

Dra. Roxana G. Conti

Pediatra Neonatóloga

CONARPE 2019

Leche Humana: Tejido vivo

Transplante de células inmunológicamente activas.

Células madre, pluripotenciales.

Leche Humana: fundamental para la adaptación del ser humano a la vida extrauterina.

"Placenta externa": Exterogestación

Microfotografía electrónica. Univ. Complutense Madrid

El microbioma perinatal y neonatal influye en el desarrollo del cerebro y neurodesarrollo

Microbioma humano:

Genoma bacteriano + microbiano

- Millones de células.
- 3 millones de genes microbianos únicos.

(sólo 20.000 a 25.000 genes humanos en el genoma)

- El Microbioma es el mayor componente genético del ser humano, "Superorganismo"

2008, Proyecto Microbioma Humano (HMP) (http://commonfund.nih.gov/hmp/)

Ecosistema intestinal

- El adulto tienen 10 veces más microbios (bacterias, virus, hongos y
- protozoos) que celulas, 10-12 microbios/ml. contenido intestinal.
- Ecosistema colónico: + 400 especies de bacterias.
- *Phylum: Firmicutes (+), Bacteroidetes, Proteobacteria (++), Actinobacteria, Fusobacteria.*

(Palmer C. et al. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota)

- Conceptos actuales. Sólo el 20% puede ser cultivada por nuevas técnicas de secuenciación, ARN ribosomal y técnicas metagenómicas.

PRONAP 2018, Módulo 1, Grimblat,V. Intestino: segundo cerebro y TGIF

- Colonización del TGI al nacer, exposición a enterobacterias, enterococos y estafilococos. Luego proliferan bacterias anaerobias: bifidobacterias, clostridios y bacteroides.

>>> <u>Cesáreas</u> privan al RN del contacto con flora vaginal, tienen **menos bifidobacterias**.

- **Prematurez, ingreso UTIN y ATB**, retrasa colonización normal.
- **Amamantamiento y LH en prematuros**, brinda Bifidobacterias > que en adultos y alimentados con fórmula.

La microbiota perinatal y neonatal influye sobre el desarrollo neurológico, cognitivo y el comportamiento.
La dieta materna durante el embarazo, el tipo de parto y la alimentación al pecho juegan un importante papel. La forma de nacer, el uso de ATB, puede afectar el desarrollo del microbioma futuro

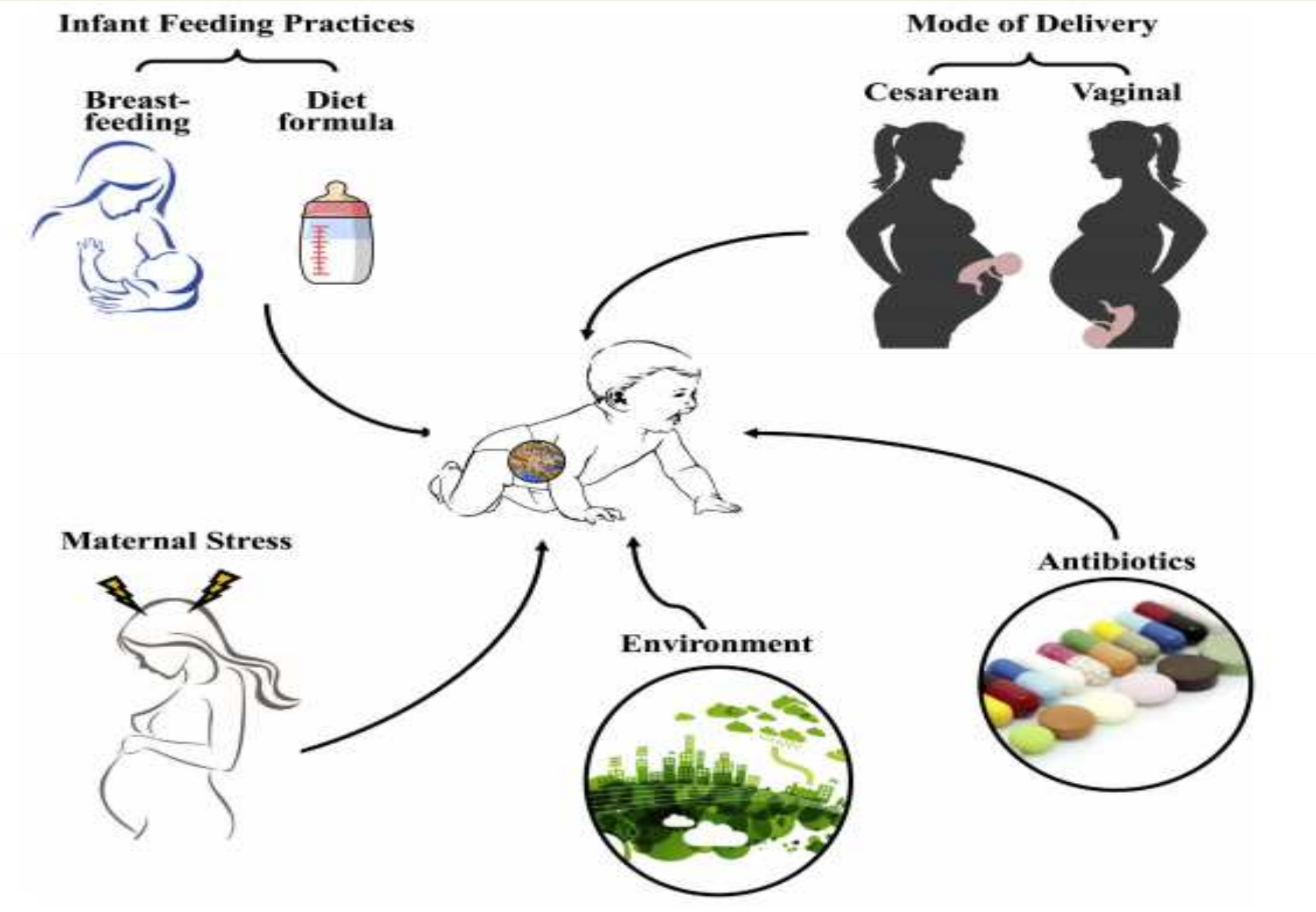
C-Section Affects the Genome

Karolinska Institutet

Titus Schlinzig, Mikael Norman et a. Acta Pediatr 98:7, 2009

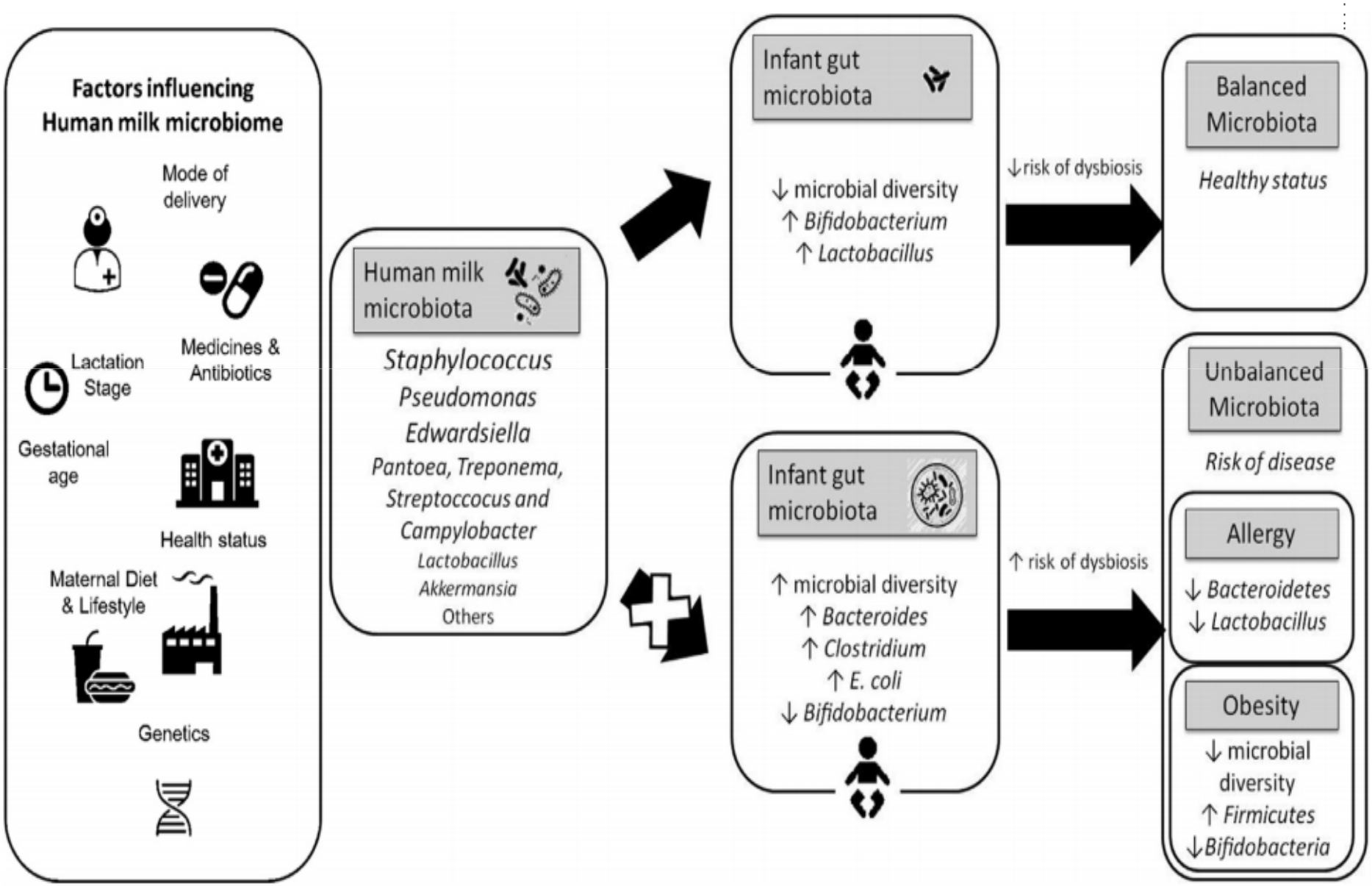
Factores que influyen en el desarrollo del Microbioma intestinal del lactante

R. Diaz Heijtz / Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 21 (2016)



Factores que influencian el Microbioma Intestinal. Bebés amamantados y alimentados a fórmula

C. Gomez-Gallego et al. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 21 (2016) 400e405

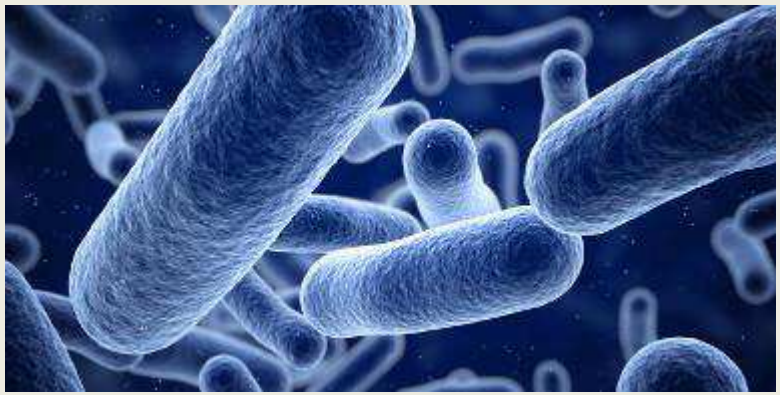


Neurodesarrollo y relación con Ambiente perinatal
Colonización bacteriana de piel e intestino.
COPAP y puesta al pecho durante 1ª hora luego del parto (vaginal o cesárea)

Leche Humana: principal fuente de bacterias intestinales del lactante amamantado.

Streptococus, Stafilococos, Bacteroides, Lactobacilus, Bifidobacterias y oligosacáridos como prebióticos(promueven crecimiento de bacterias específicas)

LH= prebióticos + probióticos



Oligosacáridos
+ 200 que el humano no digiere y se encuentran en luz intestinal para alimentar bacterias específicas.

Bacterias + oligosacaridos
presentes en calostro y leche madura: inmunidad adaptativa.

Se unen al **ácido siálico** que actúa en neurodesarrollo: influye en ***diferenciación neuronal***, ***sinaptogénesis*** **y** ***capacidad cognitiva.***

Microbioma: genera señales entre intestino y SNC

Desordenes en colonización del aparato digestivo produce alternaciones funcionales e impacto en ánimo y comportamiento.

- **Aumento volumen cerebral** en 2 primeros años de vida.
- Es ***Periodo temporal crítico y vulnerable*** del desarrollo.

Ventana oportunidad: intervenciones terapéuticas (prebióticos, probióticos y simbióticos) efectos máximos en circuitos neuronales.

- **Microbiota**: responsable de inflamación (controlada, fisiológica) e inmunidad intestino sano (desarrolla tejido linfático, IgA y LT helper).

Alteración de la microbiota se asociada a **inflamación** no fisiológica, estrés oxidativo, **trastornos GI funcionales, dispepsia, síndrome de intestino irritable y trastornos del desarrollo.**

.

Los primeros 1000 días críticos, una ventana de oportunidades: Embarazo y 2 primeros años de vida.

La **epigenética** explica que la información genética es modificada por el ***ambiente*** y las experiencias a las que el individuo está expuesto.

Se modifica el ADN sin modificar directamente su estructura.

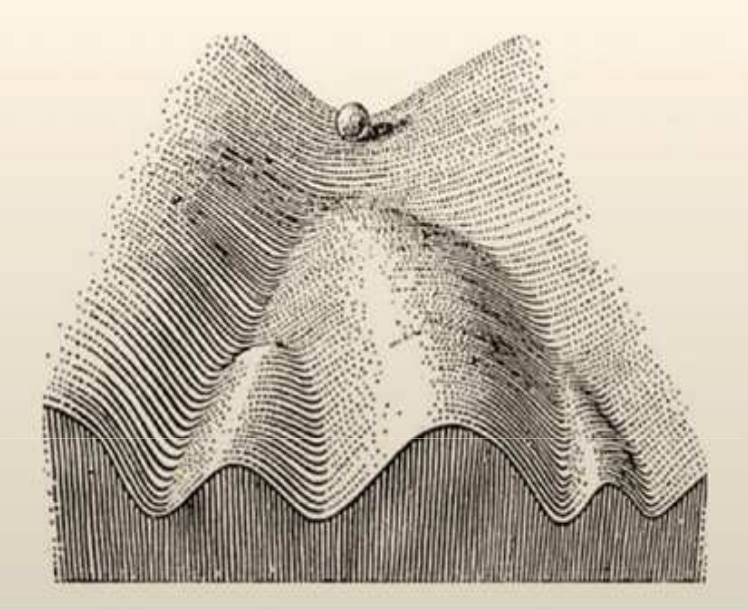
EPIGENETICA

El mito de Sísifo

Epigenética en Neurociencias. Spuch, Agil-Balboa, Revista de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología molecular, 2019

Tabla 1. **Algunas de las áreas donde los mecanismos epigenéticos han sido implicados con la función del sistema nervioso humano**

Función o trastorno	Mecanismo(s) implicados
Aprendizaje y memoria	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA, miRNA
Neurogénesis adulta	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA
Respuesta al estrés	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA
Enfermedad de Alzheimer	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA
Esquizofrenia	Metilación del DNA, miRNA
Depresión y/o suicidio	Metilación del DNA
Trastorno bipolar	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA, miRNA
Comportamientos de adicción y recompensa	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA, miRNA
Trastorno por estrés postraumático	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA
Envejecimiento cognitivo	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA



«La epigenética es la ciencia que estudia el conjunto de procesos químicos que modifican la actividad del DNA sin alterar su secuencia» (C.H. Waddington, 1953)

Concepto **DOHaD**

Origen del desarrollo de la salud y la enfermedad

Nutrición temprana: ***la LH modifica la salud de la especie***.

>>> Cambios producidos por malnutrición materna (intraútero o previa al embarazo) y la salud materna: afecta la **programación genética** que tendrá efectos en la estructura y desarrollo del organismo.

>>> Enfermedades presentes o futuras, en la vida adulta, **potencialmente transmitidas a la descendencia**.

ENTs: obesidad, HTA y DBT tipo II (pandemia que afecta el futuro del planeta)

DOHaD y Lactancia Materna

- **La expresión genética es modulada epigenéticamente**.
- El **AMBIENTE** ajusta y modula la expresión de los genes que se evidencia como cambios en el *fenotipo*.

- Todo evento que influye en el aporte de nutrientes en las **etapas tempranas de la vida**, afectará la **expresión genética** del individuo con consecuencia sobre su **salud y potencial aparición de enfermedades.**
- Alimentación con **Leche Humana** es clave en el **balance salud-enfermedad**, especialmente en individuos vulnerables: *Prematuros, RCIU, Insuficiencia placentaria, RN enfermos internados, tratamiento ATB*.

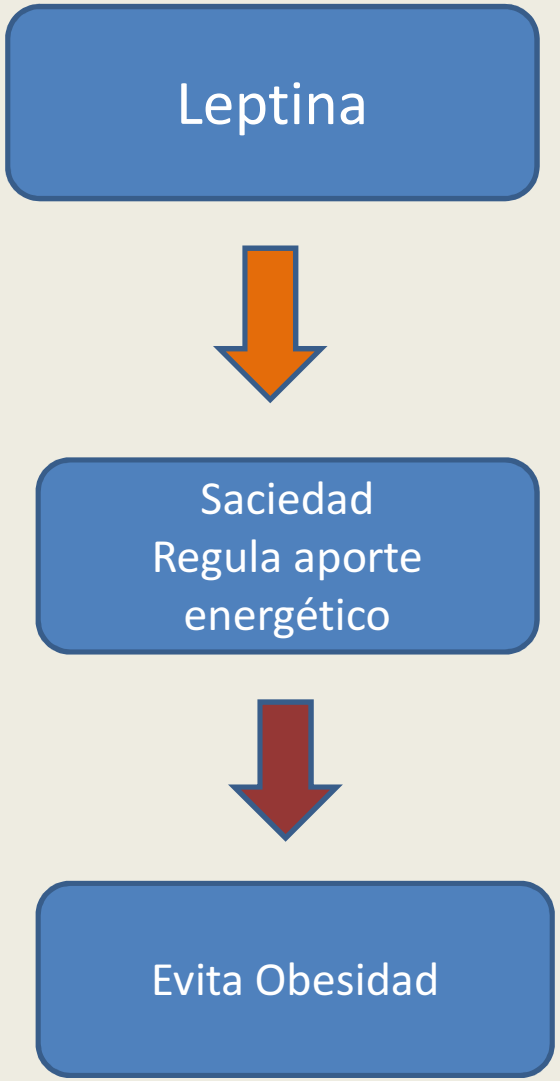
Enfermedad	Dieta de riesgo	Cambios en el microbioma	Cambios en el metagenoma
Obesidad	Elevada en carbohidratos y grasas. Baja en verduras y proteínas.	Aumento de *Firmicutes*. Descenso de *Bacteroidetes*.	Alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos.
Enfermedades inflamatorias intestinales	Elevada en grasas. Baja en butirato, ácidos grasos omega 3 y antioxidantes.	Aumento de *Bacteroidetes* y *Proteobacteria*. Descenso de *Firmicutes* y *Clostridium*.	Alteración en el metabolismo del ácido hipúrico, del ácido fórmico y del 4-cresol sulfato.
Cáncer de colon	Elevada en carbohidratos y grasas. Baja en verduras, proteínas, butirato, ácidos grasos omega 3 y antioxidantes.	Aumento de *Clostridium*. Descenso de *Lactobacillus*.	Alteración del metabolismo de los sulfuros.
Enfermedades mentales	Baja en butirato, ácidos grasos omega 3 y antioxidantes.	Aumento de *Clostridium*. Descenso de *Lactobacillus*.	Alteración del metabolismo de los ácidos grasos de cadena corta y de la indoleamina 2,3 dioxigenasa.

Bifidobacterias

- Bacterias Gram-positivas en microbiota de los lactantes amamantados.
- Colonización intestinal en sinergia con oligosacáridos.
- Capacidad anticancerígena.
- Parto a término: abundancia en comparación con parto prematuro.
- Recuento más bajo en cesáreas (ATB perinatales?)
- Cesáreas + ATB maternos: efecto sinérgicos en microbioma intestinal del bebé que reduce las bifidobacterias.
- Disminución >>>> Consecuencias en desarrollo postnatal del sistema inmune y la obesidad.

Leche Humana y Hormonas

- Insulina y Leptina en LH se asocian con menor peso corporal y tejido adiposo en 1er.mes
- Leptina: regula peso corporal infantil
- La obesidad materna potencial impacto adverso en el microbioma intestinal infantil temprano.
- Insulina y Leptina de LH aumentan función de barrera intestinal y reducen la inflamación intestinal.



Epigenetic Programming by Maternal Behavior in the Human Infant

Lester et al.,Pediatrics 2018, vol 142

- Estudiaron variaciones de la metilación del ADN en bebés sanos a los 5 meses en base a los cuidados maternales, y si éste está influenciado por respuestas al estrés (mecanismos epigenéticos a través de la metilacion del gen promotor de receptores de glucocorticoides).
- Hipótesis: baja respuesta hipotalámica al estrés en bebes amamantados vs. no amamantados.
- Se midió cortisol en saliva y metilación del ADN en hisopado de mucosas.

↓ de metilación ADN permite la expresión del gen promotor de receptores de GC, en región hipotalámica relacionada a las respuestas del sistema inmune, en bebes amamantados.

Conclusión: El amamantamiento y los cuidados maternales impactan en la respuesta adrenal del lactante a través de cambios epigenéticos.

Microbiota y desarrollo de la Microglía

- **En la microglia residen las células inmunes SNC**.
- Rol importante durante la inflamación y formación de circuitos neuronales en el cerebro en desarrollo.
- **Microbiota saprófita controla la maduración y la función de la microglía**.
- **En ausencia de microbiota**, la microglia muestra células alteradas en proporciones, un fenotipo inmaduro y **disminución respuesta a bacterias o virus.**

-Schafer et al. Microglia function in central nervous system development and plasticity. C S H Perspect Biol 2015.
-Erny et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. Nat Neurosci 2015.

THE LANCET

La primera serie de la Revista The Lancet sobre Lactancia Materna, 2016

The Lancet, enero 2016. vol.387: 475–90: Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. Cesar G Victora et al.

"Si pudiéramos llevar el amamantamiento a un nivel universal se podría prevenir anualmente la muerte de 823.000 niños menores de 5 años….En ese mismo periodo se prevendría la muerte por cáncer de mama de 20.000 mujeres lactantes".

Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: a prospective birth cohort study from Brazil

César Victora et al. The Lancet Global Health 2015

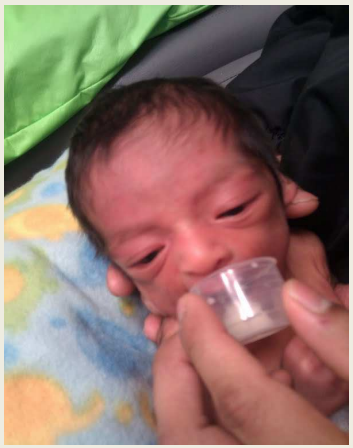
- Asociación **dosis-respuesta entre la duración de la LM, el CI y nivel educativo**. Quienes fueron amamantados > = 12 meses tuvieron CI más alto, mayor educación y mayores ingresos mensuales respecto a los amamantados por menos de 1 mes.
- La lactancia materna se asocia con un mejor rendimiento en pruebas de inteligencia hasta 30 años después, y podría aumentar el **nivel educativo y los ingresos en la edad adulta.**

METAGENOMA

Refleja la capacidad potencial de un ecosistema específico y las acciones que sus genes pueden realizar en relación con los microorganismos que están presentes

- La leche es una obra maestra de la evolución de los mamíferos y garantiza el crecimiento bien regulado con la velocidad de crecimiento apropiado para cada especie, ***especie específica,*** esencial para la programación postnatal.

- Este producto de secreción de la glándula mamaria está estrechamente controlada por el genoma de lactancia de cada especie.



Early exclusive breastfeeding is associated with longer telomeres in Latino preschool children[1]

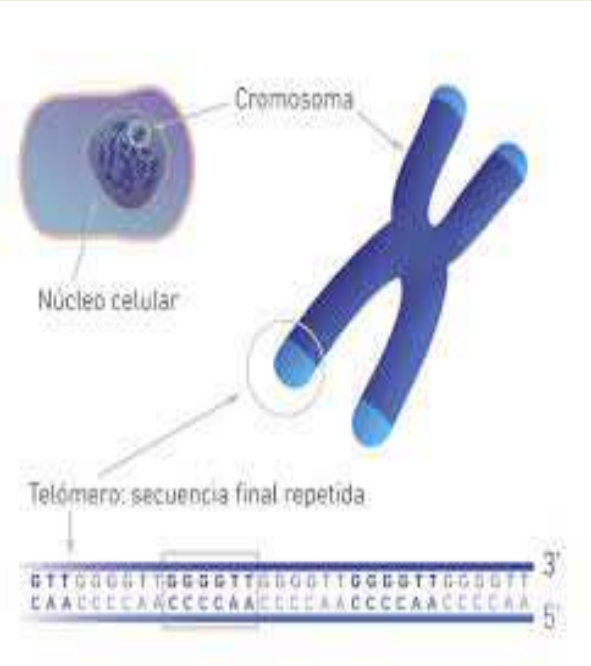
Janet M Wojcicki,[2] Melvin B Heyman,[2] Deena Elwan,[2] Jue Lin,[3] Elizabeth Blackburn,[3] and Elissa Epel[4]*

Departments of [2]Pediatrics, [3]Biochemistry and Biophysics, and [4]Psychiatry, University of California, San Francisco, San Francisco, CA

Am J Clin Nutr 2016;104:397–405.

2016 American Society for Nutrition

La lactancia exclusiva a las 4 - 6 semanas de vida puede producir un alargamiento de los Telómeros con efectos a largo plazo en la salud.



Proteoma Humano

Lactancia Materna= Placenta externa

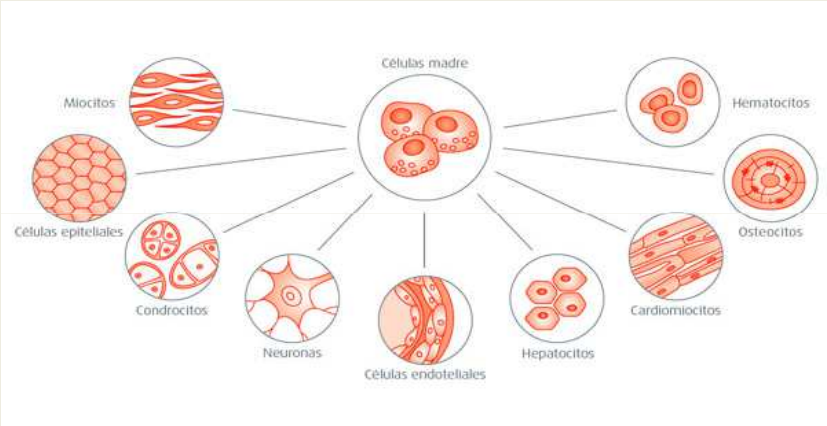
Beck, K. y cols. J. Proteome Res., March, 2015, 14 (5), pp 2143–2157

- Comparación entre proteomas de leche de macacos rhesus y humanos: Diferencias en la nutrición neonatal de estas especies.
- Las proteínas más abundantes en la leche humana en comparación al macaco están asociados con el desarrollo del **tracto gastrointestinal, el sistema inmunológico, y el cerebro.**

"Diferencia en abundancia de proteínas observadas: los bebés humanos, en comparación con primates no humanos, nacen en una etapa anterior del desarrollo somático y requieren apoyo adicional a través de mayores cantidades de proteínas específicas para nutrir la maduración del infante humano".

UN REGALO EVOLUTIVO DE BIENVENIDA A NUESTRO MUNDO

- Las proteínas provenientes de la alimentación se transforman en ARN.
- **Leche humana** provee **células madres** con potencial de desarrollar neuronas, oligodendrocitos, adipocitos, hepatocitos,
- células pancreáticas, epiteliales y alveolares.



- En los últimos años de la evolución humana, se introdujo **micro-ARN bovino**, **producto bioactivo desconocido** en la cadena alimentaria humana.
- A partir de la tecnología moderna e *industria láctea*, **la especie es persistentemente expuesta a leche bovina**, que favorece el crecimiento más rápido de otra especie de mamíferos, mayor tamaño, rápido crecimiento somático, músculos y huesos con gran desarrollo, menor desarrollo cerebral y neurológico.

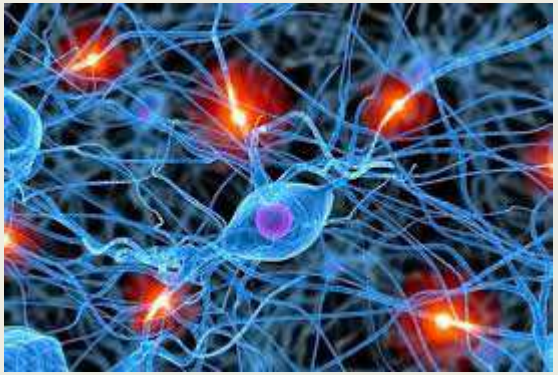
Leche humana y Desarrollo Cerebral

Mejor desarrollo cognitivo en niños alimentados con LH independiente del nivel económico y educación materna.

Mejor desarrollo motor. Correlación con duración de la LM.

- CI > 2,6 puntos mediado por aumento de la sustancia blanca en niños amamantados y proporcional a la duración de la LM.
- **Hormonas y factores de crecimiento neurológico**: tiroxina y FC nervioso. Proliferación de células gliales y mayor mielinización y volumen cerebral.

Colesterol



- **Colesterol** → componente de membranas de mielina y factor limitante de velocidad de maduración cerebral (Saher y cols.) Aumento masivo de sinapsis postnatal requiere ↑ cantidades de colesterol.
- Ingesta de colesterol a través de LH. impacto en ↑ volumen de la sustancia blanca: **neurodesarrollo y cognición**, debido a mayor producción glial y mielinización.

- LH ↑cantidades colesterol comparado con fórmula: RNT alimentados con LH tienen mayor colesterol total a los 6 meses.

Taurina

- **Taurina**, Importancia en desarrollo de la retina y en la síntesis de sales biliares.
- Bajos niveles plasmáticos de taurina se asocian a bajos resultados en tests de Bayley a los 18 meses y WISC a los 7 años.

Lucas A. Long-term programming effects of early nutrition. Implications for the preterm infant. J Perinatol. 2005

Ácidos Grasos Omega 3 y 6

AG poliinsaturados de cadena muy larga, DHA

- Componente estructural más importante del cerebro, corteza cerebral y retina.
- Rápido desarrollo en el cerebro inmaduro: mayor desarrollo cerebral y sustancia blanca.
- Importante en desarrollo fetal (placenta) luego aportado por LH.

- DHA relación con **depresión** y otros trastornos afectivos:

  Trastorno bipolar en adultos y bajos niveles de DHA eritrocitaria.

  *McNamara. Deficits in **erythrocyte DHA, bipolar disorder and depressive disorder**, 2010*

  *Colangelo. **depressive symptoms in women**, 2009.*

- ***DHA***: desarrollo neural, neurotransmisión y la expresión genética, y tiene relevancia en trastornos del desarrollo → ***deficit de atención/hiperactividad TDAH.***

  Kennedy, Cognitive and mood effects, DHA, children 10–12 years, 2009.

Efectos de la Leche Humana en el Desarrollo Cerebral

- Otros factores: hormonas y factores de crecimiento → **tiroxina y FC nervioso**

- **Proliferación de células gliales** → mayor mielinización y volumen.

de Graaf-Peters, Hadders-Algra M. Ontogeny of the human central nervous system: what is happening when? Early Hum Dev 2006;82:257–266.

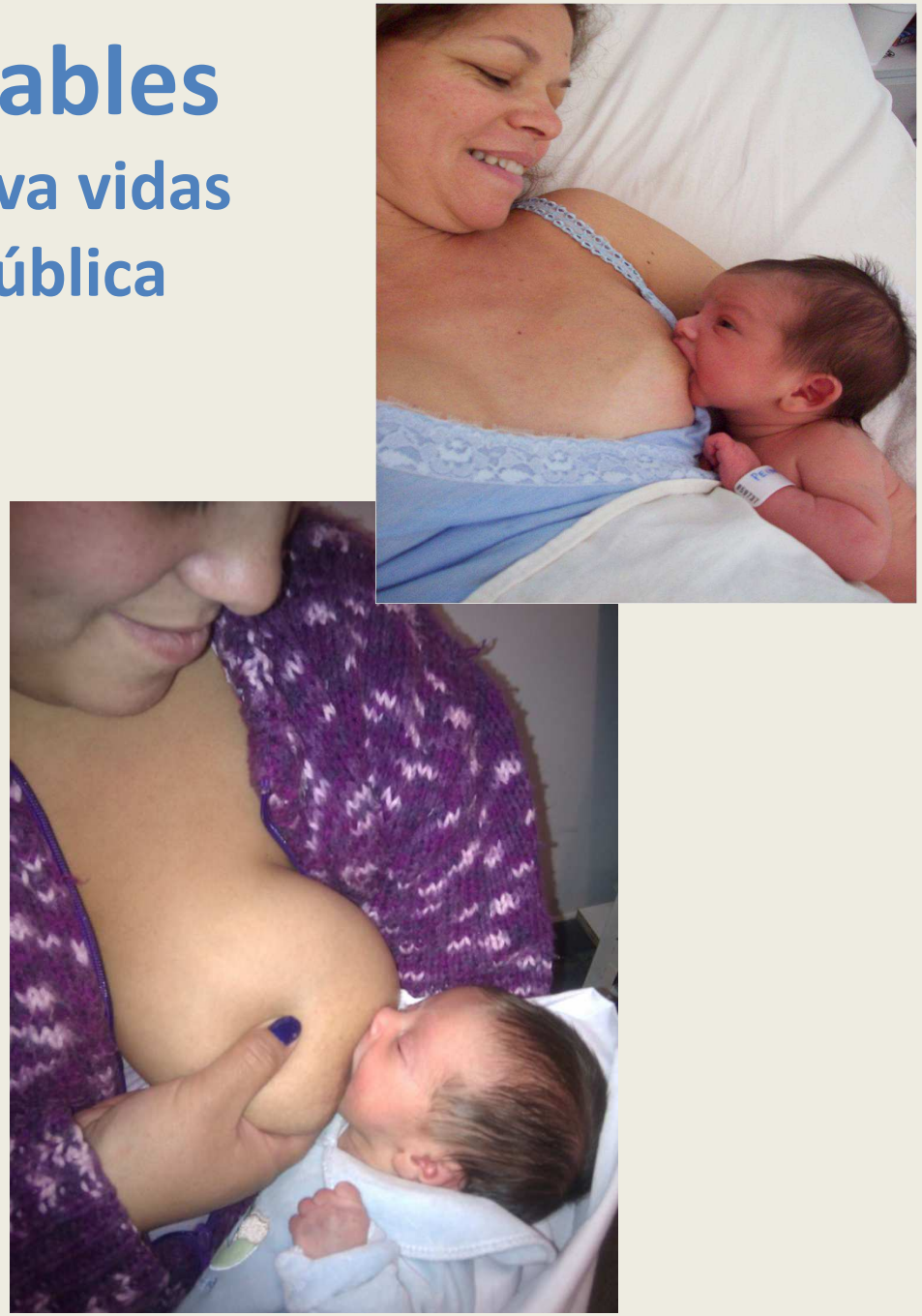
"La leche humana no es sólo el aporte nutricional perfectamente adaptado para el infante, sino probablemente la **medicina personalizada específica más avanzada que recibirá a lo largo de su vida**, dada en un momento en que la expresión genética está siendo delineada para la vida."

"Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect", C. Victora et al. The Lancet, 2016

Seamos Responsables

La lactancia materna salva vidas

Es un tema de salud pública



Muchas gracias

roxanaconti@hotmail.com

FB/ Amamantar.com