

- a. Consultorios Médicos
Pediátricos, Ramos Mejía,
Buenos Aires.
- b. Departamento Materno-
infantil, Hospital
Universitario Austral,
Pilar, Buenos Aires.
- c. Servicio de Nutrición y
Dietoterapia, Hospital
de Niños de La Plata, La
Plata, Buenos Aires.
- d. Hospital de Niños Ricardo
Gutiérrez, Ciudad de
Buenos Aires.
- e. Servicio de
Gastroenterología,
Hepatología Infantil,
Hospital Italiano de
Buenos Aires.
- f. Hospital Nacional
Alejandro Posadas, El
Palomar, Buenos Aires.
- g. Sanatorio de Niños de
Rosario, Rosario, Santa Fe.
- h. Servicio de
Gastroenterología,
Hepatología Infantil,
Hospital Italiano de
Buenos Aires.
- i. Sanatorio Anchorena
San Martín, Villa Lynch,
Buenos Aires.
- j. Instituto de Lactología
Industrial (Consejo
Nacional de
Investigaciones
Científicas y Técnicas
-CONICET-/
Universidad Nacional
del Litoral -UNL-),
Facultad de Ingeniería
Química, Universidad
Nacional del Litoral,
Ciudad de Santa Fe.

Correspondencia:

Dra. María del C. Toca:
mtoca@intramed.net

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:

Nutricia Bagó facilitó el lugar para dos de las reuniones presenciales y una reunión vía internet. El manuscrito fue escrito con la colaboración de todos los autores, sin tener Nutricia Bagó control editorial alguno con respecto al resultado final. Ninguno de los autores mantiene relación comercial con Nutricia Bagó. Los autores declaran que su única relación con Nutricia Bagó fue haber participado de conferencias en simposios organizados por la empresa, de la misma forma que lo habían hecho para otras empresas.

Recibido: 13-8-2019

Aceptado: 7-2-2020

Ecosistema intestinal en la infancia: rol de los “bióticos”

Gut ecosystem during infancy: The role of “biotics”

Dra. María del C. Toca^a, Dr. Fernando Burgos^b, Dra. Adriana Fernández^c,
Dr. Norberto Giglio^d, Dra. Marina Orsi^e, Dra. Patricia Sosa^f, Dr. Omar Tabacco^g,
Dra. Florencia Ursino^h, Dr. Federico Ussherⁱ y Dr. Gabriel Vinderola^j

RESUMEN

En los últimos años, las evidencias han demostrado la importancia de la microbiota intestinal en la salud del individuo. La dinámica de la colonización temprana y el establecimiento de una comunidad abundante y diversa de microorganismos saludables, a partir de un parto vaginal y lactancia materna, resultan fundamentales en la conformación de una matriz inmunológica saludable. Esta revisión tiene como objetivo describir las evidencias disponibles sobre el desarrollo de la microbiota en el primer año de vida y el actual potencial que ofrece el uso de prebióticos, probióticos, simbióticos y posbióticos durante esta etapa esencial de la vida.

Palabras clave: *microbiota, leche materna, prebióticos, probióticos, posbióticos.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.278>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.278>

Cómo citar: Toca MC, Burgos F, Fernández A, Giglio N, et al. Ecosistema intestinal en la infancia: rol de los “bióticos”. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(4):278-285.

INTRODUCCIÓN

La *microbiota humana* se define como la compleja comunidad de microorganismos que viven en el cuerpo, la piel, la boca, la nasofaringe, el tracto genitourinario y el intestino.¹ El término *microbioma* hace referencia al conjunto de genes que posee esta comunidad.¹ La microbiota está compuesta, principalmente, por bacterias, pero también virus, hongos, arqueas y bacteriófagos.² La composición varía según la genética y las características del ambiente que ofrece el huésped.³ La microbiota es responsable de numerosas funciones digestivas, metabólicas, producción de vitaminas, mantenimiento de barrera

intestinal y regulación del sistema inmune.¹ Durante los primeros mil días de la vida, desde la gestación hasta los dos años de edad, se produce la colonización y el establecimiento de estos microorganismos, período crucial para el desarrollo y la maduración del sistema inmune, por lo cual se constituye en una ventana de oportunidades para el desarrollo de una microbiota saludable.⁴

Se establece una simbiosis en la que la comunidad de microorganismos se beneficia de un ambiente estable y de nutrientes, hidratos de carbono no digeridos por el intestino humano, que ofrece la luz intestinal. A su vez, el huésped se favorece con los productos de fermentación de estos componentes no digeridos, como son los ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato y butirato), que bacterias benéficas, como las bifidobacterias y lactobacilos, entre otros, metabolizan, con múltiples funciones, tales como ser fuente de energía del epitelio intestinal, refuerzo de barrera intestinal, efectos epigenéticos y desarrollo de tolerancia inmunológica.⁴

Un grupo de expertos constituido por pediatras, junto con especialistas en Nutrición, Gastroenterología Pediátrica y Microbiología, se reunieron con el objetivo de revisar las evidencias disponibles sobre la colonización y el desarrollo de la microbiota en el primer año de vida, así como la utilización en las fórmulas infantiles de prebióticos, probióticos, simbióticos y posbióticos, y potenciales beneficios durante esta etapa crítica de la vida.

¿Cuándo comienza el desarrollo de la microbiota intestinal?

Colonización intestinal

La colonización microbiana temprana masiva comienza con el nacimiento. El parto vaginal y la lactancia materna favorecen el establecimiento y el desarrollo de una microbiota neonatal saludable. La microbiota intestinal materna modifica su estructura microbiológica durante el embarazo, principalmente, en el último trimestre,^{4,5} y su conformación final dependerá de factores como la alimentación, el índice de masa corporal, la ganancia de peso durante el embarazo, el estrés, el uso de antibióticos y otras medicaciones, lo que, a su vez, va a impactar en la colonización del recién nacido.⁶ Existe evidencia de que los cambios en la microbiota se acompañan de modificaciones en la permeabilidad intestinal, que promueven la traslocación de bacterias para la transmisión vertical madre-hijo de microorganismos^{7,8} (Figura 1).

Desde etapas muy tempranas, un pequeño número de bacterias, o sus componentes, están presentes en el intestino fetal. Las características compartidas entre la microbiota detectada en la placenta y el líquido amniótico y en el meconio infantil sugieren una transferencia microbiana en la interfase materno-fetal.^{9,10} A pesar de estos hallazgos, se debate aún la existencia de una microbiota fetal y su rol en el desarrollo de la colonización intestinal.¹¹

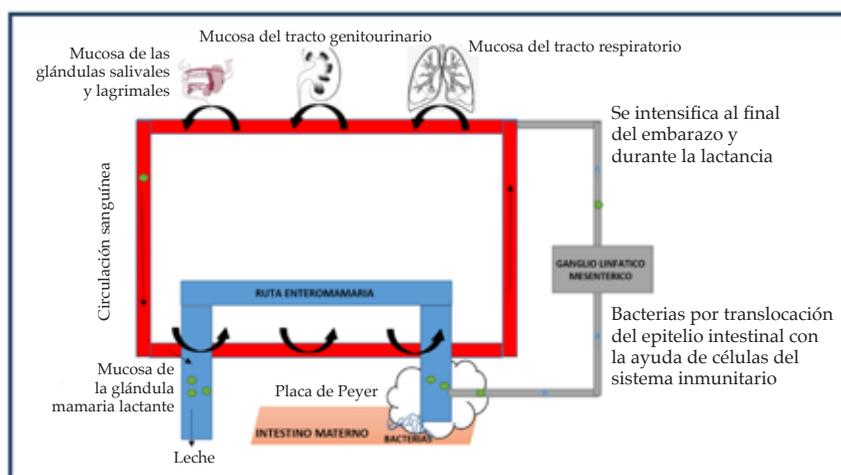
El modo de parto determina el tipo de microbiota que se desarrollará en el recién nacido. Los niños nacidos por parto vaginal están expuestos a microbios vaginales, principalmente, *Lactobacillus*, y también de los géneros *Bacteroides*, *Prevotella*, *Parabacteroides* y *Escherichia*. El intestino materno es una fuente importante de bacterias; el 72 % de las bacterias intestinales en los niños nacidos por parto vaginal derivan de las bacterias del intestino materno, comparadas con el 41 % en los recién nacidos por cesárea. En consecuencia, los niños nacidos por cesárea serán colonizados por bacterias asociadas con la piel y la boca materna, o el entorno materno en general, con predominio de *Staphylococcus*, *Propionibacterium* y *Corynebacterium*.¹²⁻¹⁵ Los niños nacidos por cesárea muestran una reducción de la diversidad y un retraso de la colonización por *Bifidobacterium* en comparación con aquellos nacidos por parto vaginal.¹⁶

¿Cómo continúa en la etapa posnatal el desarrollo de la microbiota saludable?

¿Qué rol juega la leche materna?

La leche materna posee una combinación única y óptima no solo de macro- y micronutrientes, sino también de numerosos componentes relacionados con la inmunidad, tales como citoquinas regulatorias, quimioquinas, factores de crecimiento, anticuerpos, además de microorganismos y compuestos bioactivos, como

FIGURA 1. Ruta enteromamaria y enteroplacentaria



Modificado de 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):779-84.

los oligosacáridos.¹⁷ Históricamente, la leche humana era considerada un fluido estéril, un paradigma que cambió en los últimos años con la detección de las primeras bacterias no asociadas a infecciones de la glándula mamaria, como, por ejemplo, *Lactobacillus gasseri*. Hoy se sabe que la leche humana constituye el segundo gran inóculo, una verdadera siembra que completa la colonización al aportar más de 10^5 de bacterias por día, provenientes del intestino materno, efecto de la ruta enteromamaria^{12,18} (Figura 1).

Si bien múltiples estudios muestran que la microbiota de la leche humana tiene gran variabilidad en su composición, que depende de diferencias genéticas, culturales, ambientales y nutricionales, en una reciente revisión sistemática de estudios que incluyeron madres sanas, se identificaron *Streptococcus* y *Staphylococcus* como bacterias predominantes y *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* como menos abundantes, independientemente de las diferencias en la ubicación geográfica o los métodos analíticos utilizados para su estudio.¹⁹ Otro estudio demostró que los microorganismos hallados en intestinos de niños amamantados derivaban un 27,7 % del contenido de la leche materna y un 10,3 % de la piel de la areola.²⁰

Para el desarrollo de una microbiota saludable, no es suficiente solo la llegada de bacterias; el hábitat debe ser adecuado para permitirles su crecimiento y establecimiento. Para ello, la leche humana contiene factores bifidogénicos, conocidos hoy como oligosacáridos de leche materna, que favorecen la proliferación de bacterias saludables. Estos son componentes bioactivos que incluyen más de 100 estructuras moleculares diferentes.

En la leche materna, se encuentran diferentes oligosacáridos; la lactosa, el principal carbohidrato, es su precursor. Son el tercer componente en cantidad luego de la lactosa y los lípidos, con una concentración de 5-15 g/l. Se digieren mínimamente en el intestino delgado, y la fracción no digerida actúa en el colon como substrato metabólico para microorganismos específicos, principalmente, las bifidobacterias.²¹

La presencia de diferentes oligosacáridos es uno de los factores que estimulará el crecimiento de algunas bacterias e inhibirá el desarrollo de otras. Por ejemplo, los oligosacáridos llamados *bifidogénicos* estimulan el crecimiento de bacterias específicas, como *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. bifidum* de la microbiota del lactante, ya que únicamente estas bacterias tienen enzimas

capaces de metabolizar estos oligosacáridos, por eso, su presencia selecciona la microbiota.²

Existen diferencias en el contenido de oligosacáridos entre la leche de diferentes madres. Estas variaciones han sido asociadas a la edad, la paridad y la genética y a factores ambientales, tales como la dieta, el medioambiente y el estilo de vida.²² La concentración de oligosacáridos en la leche de madres de recién nacidos prematuros es mayor, y su efecto prebiótico se ha relacionado con una menor incidencia de enterocolitis necrotizante y sepsis.^{23,24} Las variaciones descritas en los perfiles de oligosacáridos muestran que la leche materna otorga una *nutrición personalizada* para cada lactante.

Además, los oligosacáridos no solo impactan directamente sobre los microorganismos, sino que tienen efectos indirectos al alterar las respuestas celulares, modular la apoptosis epitelial, la proliferación y la diferenciación celular. También han demostrado capacidad de modificar la expresión genética del glicocáliz de las células en la superficie intestinal, además de influir sobre las células inmunes, reducir la expresión de citoquinas proinflamatorias, lo que tendría efectos clínicos sobre el desarrollo de enfermedades alérgicas.²⁵ La colonización neonatal es un proceso sensible y dinámico que está en relación directa con el modo de parto y con la leche materna, que es particularmente relevante para la salud futura.

¿Cómo la colonización intestinal impacta en la maduración del sistema inmune?

El recién nacido tiene una débil capacidad de respuesta inmunológica, ya que todavía no ha alcanzado la adecuada madurez. La maduración inmunológica depende del desarrollo de la inmunidad innata y adaptativa, con respuesta de defensa hacia patógenos, pero también de la capacidad de reconocimiento y simbiosis con tolerancia a microorganismos comensales.²⁶

El principal estímulo para la maduración inmunológica son las señales del ambiente microbiano, que se presentan en la etapa posnatal. Las interacciones entre la microbiota intestinal y el sistema inmune comienzan en el nacimiento, cuando los microorganismos proporcionan señales, a través de endotoxinas, productos de fermentación o componentes propios de las bacterias, que fomentan el desarrollo, especialmente, del tejido linfóide asociado al intestino, incluidas las placas de Peyer, y, al mismo tiempo, promueven las funciones de barrera intestinal.^{27,28}

A su vez, la mucosa del tracto intestinal es la puerta de entrada más importante de microorganismos y nutrientes, condición que puede originar una excesiva estimulación inmune y, así, generar una inapropiada activación inmune e inflamación intestinal. Desde las primeras semanas de vida, gracias a la presencia de microorganismos en la luz, el sistema inmune desarrollará el mecanismo de tolerancia.²⁹ En función de cómo se desarrolle este ecosistema, el sistema inmune innato y adaptativo podrá discriminar entre respuestas regulatorias de tolerancia hacia la microbiota intestinal y hacia proteínas alimentarias, con disminución de respuestas alergénicas y de autoinmunidad, del mismo modo que se lograrán respuestas protectoras ante gérmenes patógenos.³⁰ Además, el mecanismo protector del sistema inmune va a limitar el estímulo, cubriendo la superficie epitelial con una capa de moco y liberando sustancias antimicrobianas para constituir una verdadera barrera intestinal.²⁶

La microbiota promueve la secreción en la superficie mucosa de inmunoglobulina A (IgA), que tiene un rol fundamental, lo que evita que microorganismos y antígenos de la dieta lleguen hasta el moco epitelial. A su vez, la población de IgA intestinal es central para la selección, conformación y mantenimiento de la microbiota intestinal, rol que se cumple en los primeros meses por la IgA presente en la leche materna, hasta que aumenta la propia.³¹ Se conforma, así, un ecosistema intestinal, en el que la microbiota y el huésped se benefician mutuamente.

¿Qué función cumplen los prebióticos, probióticos, simbióticos y posbióticos en las fórmulas infantiles?

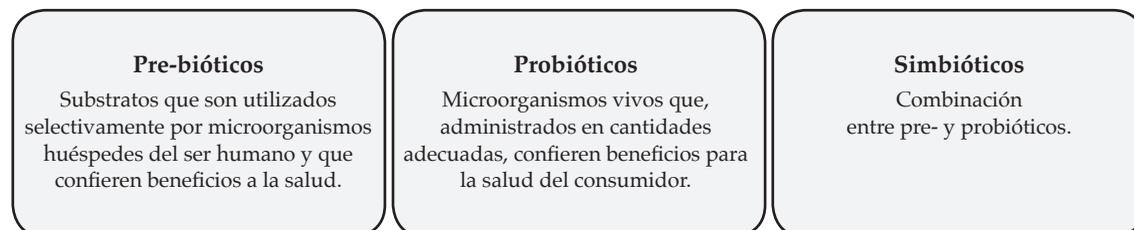
En los últimos años, los adelantos científicos permitieron mejorar los componentes nutricionales, macro- y micronutrientes en fórmulas infantiles para asemejarlos a la leche humana. El conocimiento del importante rol que cumple la microbiota intestinal en la salud del huésped, y del riesgo que pueden correr los niños nacidos por cesárea, que recibieron antibióticos precozmente, y los que no reciben leche materna, obligó a avanzar en intervenciones nutricionales de prevención, que beneficiaran el desarrollo de una microbiota saludable. Importantes investigaciones muestran las ventajas de la inclusión de prebióticos, probióticos y simbióticos en las fórmulas infantiles y, más recientemente, del uso de posbióticos (Figura 2).³²⁻³⁶

PREBIÓTICOS

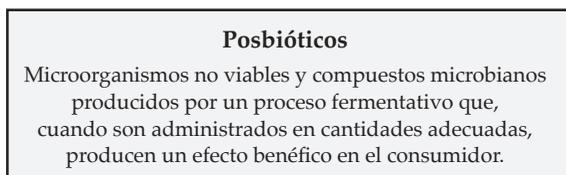
Los prebióticos deben poseer tres características fundamentales: a) deben ser resistentes a la digestión en el intestino delgado; b) ser fermentados por bacterias en el intestino grueso; c) estimular selectivamente la actividad de una o de un número limitado de bacterias en el intestino grueso, lo que conduce a un efecto benéfico.³⁷ Cuando la alimentación con leche humana no es posible, el agregado de una mezcla específica de oligosacáridos a la fórmula infantil es una estrategia que ayuda a promover el crecimiento de una microbiota saludable. Los prebióticos más utilizados en fórmulas infantiles

FIGURA 2. Definiciones: prebióticos, probióticos, simbióticos y posbióticos

Lo que conocemos...



Lo nuevo...



son fructooligosacáridos (o inulina), obtenida de la achicoria, y galactooligosacáridos, obtenidos por fermentación de la lactosa del suero lácteo.

Numerosos estudios mostraron que la relación galactooligosacáridos / fructooligosacáridos 90:10 (el 90 % galactooligosacáridos de cadena corta y el 10 % fructooligosacáridos de cadena larga) tiene una distribución de tamaño molecular similar a la de los oligosacáridos de la leche materna. Esta combinación favorece el desarrollo de una microbiota intestinal semejante a la que se encuentra en lactantes alimentados con leche materna, con predominio de bifidobacterias y lactobacilos.³⁸ El agregado de galactooligosacáridos / fructooligosacáridos en fórmulas infantiles ha demostrado beneficios asociados a la presencia de bifidobacterias, a la consistencia de la materia fecal y a la modulación del sistema inmune.³⁹ Más recientemente, otros dos oligosacáridos incorporados a fórmulas infantiles, 2'-fucosil-lactosa (2'-FL) y lacto-N-neotetraosa (LNnT), han demostrado también promover el crecimiento de bifidobacterias.⁴⁰

PROBIÓTICOS

Se utilizan en fórmulas infantiles: *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, *B. bifidum*, *B. longum*, *B. breve*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus helveticus*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. gasseri*, *L. salivarius* y *L. johnsonii*. Los dos probióticos bacterianos más frecuentemente estudiados son las especies de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Idealmente, un probiótico debe estar bien caracterizado, no poseer patogenicidad, genéticamente estable, robusto y capaz de sobrevivir a las condiciones de procesamiento, almacenamiento y tránsito intestinal.⁴⁰

Entre sus acciones, se describen la mejora de la microbiota alterada, la inhibición competitiva de patógenos, los efectos inmunomoduladores y la regulación de la motilidad intestinal.⁴⁰ No todos los probióticos son iguales. Su acción es específica de cada cepa y para cada patología. Los resultados obtenidos en estudios para una determinada cepa no son extrapolables a otras cepas de probióticos. Es necesario utilizar probióticos de calidad reconocida y con un sólido aval científico que garantice su eficacia y seguridad. La eficacia general en el beneficio para la salud de agregar probióticos en la fórmula para lactantes aún necesita ser reafirmada por ensayos clínicos aleatorizados.⁴¹

SIMBIÓTICOS

En los simbióticos, el compuesto prebiótico selectivamente estimula la colonización y la actividad de los probióticos y otras bacterias bifidogénicas. Los prebióticos pueden ayudar a mejorar la supervivencia de los probióticos durante su tránsito por la parte superior del tracto intestinal, estimular su crecimiento y/o activar su metabolismo. Los probióticos y prebióticos pueden complementar efectos beneficiosos de cada uno o un complemento o efecto sinérgico que se puede lograr al combinarse.⁴⁰ La selectividad es una consideración clave al desarrollar simbióticos; las combinaciones deben seleccionarse juiciosamente en función del conocimiento de los patrones específicos de utilización de carbohidratos de diferentes especies y cepas bacterianas.⁴⁰

La potencial acción beneficiosa de la intervención con probióticos, en especial, bacterias del género *Bifidobacterium* o *Lactobacillus* (componentes habituales del intestino del niño y de la leche humana), en asociación con prebióticos (con efecto bifidogénico) en el tratamiento y prevención de enfermedades alérgicas, ha tomado una importante atención, y recientes estudios muestran resultados satisfactorios en niños con dermatitis atópica. Se observa una protección más significativa en el grupo de niños que recibió fórmula con simbióticos versus el grupo de niños que solamente recibió suplemento prebiótico o una fórmula estándar.^{42,43}

POSBÍÓTICOS

Está bien establecido que algunos productos de la fermentación bacteriana y/o los restos de bacterias no viables poseen propiedades bioactivas. La fermentación es un proceso históricamente utilizado por el hombre para la preservación de alimentos y hoy se sabe que muchos de los efectos beneficiosos reconocidos de los alimentos fermentados están ligados a la producción de posbióticos.⁴⁴ Además, cabe enfatizar que la fermentación también es un proceso que ocurre fisiológicamente en el intestino, donde la fibra alimentaria es fermentada por la microbiota para la producción, por ejemplo, de vitaminas y ácidos grasos de cadena corta.

Un mecanismo de elaboración de posbióticos posible es que los microorganismos (*Bifidobacterium* o *Lactobacillus* o *Streptococcus*) sean sometidos a un proceso de fermentación (Figura 3), lo que transforma bioquímicamente la matriz fermentada, la cual es, por lo

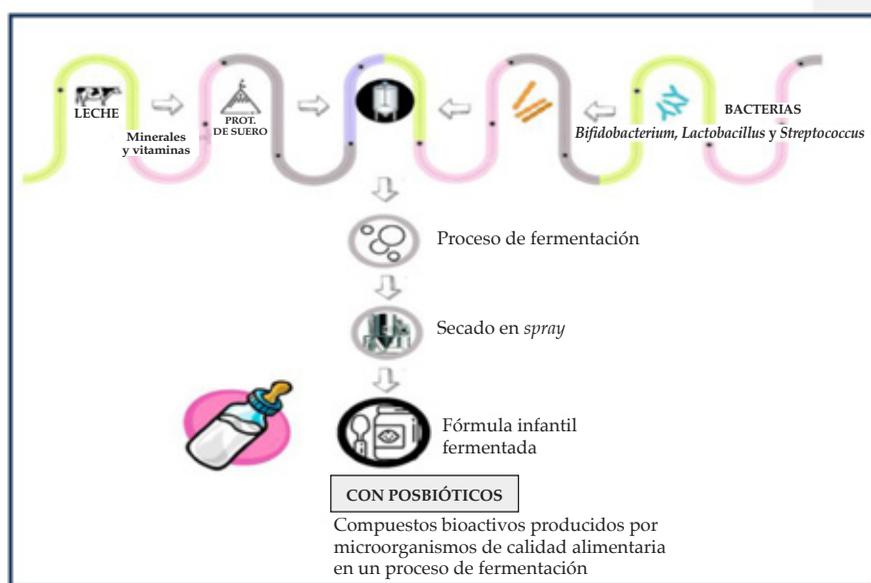
general, leche o sustratos lácteos. Durante la fermentación, hay un consumo parcial de la lactosa de la leche e hidrólisis parcial de proteínas y síntesis de metabolitos propios del microorganismo empleado (ácidos orgánicos, vitaminas, exopolisacáridos, bacteriocinas, otros agentes antimicrobianos), moléculas que actuarán como posbióticos, aun sin la presencia del microorganismo que los produjo. El microorganismo puede eliminarse del medio de fermentación por centrifugación o filtración o puede permanecer en el medio, pero inactivo. La inactivación *in situ* del microorganismo empleado para la fermentación se logra mediante un tratamiento térmico, el cual puede estar acoplado a un proceso de deshidratación, como lo es la liofilización o el secado por aspersión (secado *spray*).⁴⁵

La Tabla 1 muestra los diferentes tipos de

posbióticos. Numerosos mecanismos de acción de los posbióticos son compartidos con los probióticos, ya que los primeros derivan en muchos casos de los segundos. El modo de actuar de los posbióticos es a través de su capacidad antimicrobiana, capacidad enzimática para contribuir con la digestión intestinal, capacidad antiinflamatoria, capacidad inmunoestimuladora o el refuerzo de la barrera epitelial intestinal.^{46,47}

La ventaja fundamental del uso de posbióticos es que, al no tratarse de células microbianas que deben mantenerse vivas, la conservación del producto no requiere cadena de frío, condición que permite que los posbióticos puedan agregarse a numerosas matrices alimentarias manteniendo su estabilidad, lo que los diferencia de los probióticos. Finalmente, los posbióticos cuentan con otras propiedades que podrían constituir una ventaja: estructuras químicas conocidas y con

FIGURA 3. Proceso de fermentación



Modificado de Seppo Salminen, Hania Szajewska y Jan Knol. The Biotics Family in Early Life. Editorial John Wiley and Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex PO19 8SQ, United Kingdom. 2019.

TABLA 1. Tipos de posbióticos

- 1) Células no viables.
- 2) Metabolitos sintetizados intracelularmente y secretados al medio durante el proceso fermentativo: ácido láctico y otros ácidos orgánicos, exopolisacáridos, bacteriocinas, enzimas, surfactantes, antioxidantes, ácidos grasos de cadena corta.
- 3) Biomoléculas liberadas al medio por acción enzimática extracelular: péptidos, galactooligosacáridos.
- 4) Componentes liberados por lisis celular: ácido desoxirribonucleico (ADN), ácido ribonucleico (ARN), fragmentos de pared celular, proteínas de la capa S.

mayor facilidad para determinar dosis seguras.⁴⁸

Comentarios finales

En los últimos años, las evidencias han demostrado la importancia de la microbiota intestinal materna y el impacto que tiene sobre el desarrollo de la microbiota en el hijo. La colonización temprana y saludable, a partir de parto vaginal y lactancia materna, son el modelo por seguir en la conformación de un ecosistema intestinal en el que la relación microbiota y huésped se beneficien mutuamente. Existe evidencia científica que demuestra que el uso de prebióticos, probióticos, simbióticos y posbióticos podría restaurar funciones de la microbiota intestinal, perdidas o dañadas. A partir de estos conocimientos, resulta un interesante desafío continuar estudiando este fascinante fenómeno con el objeto de encontrar nuevas estrategias para promover la salud en nuestros niños y prevenir potenciales enfermedades. ■

Agradecimientos

A Nutricia Bagó por haber posibilitado la realización de las reuniones.

REFERENCIAS

- Young VB. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. *BMJ*. 2017; 356:j831.
- Milani CM, Duranti S, Bottacini F, Casey E, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017; 81(4):e00036-17.
- Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012; 486(7402):222-7.
- Selma-Royo M, Tarrázó M, García-Mantrana I, Gómez-Gallego C, et al. Shaping Microbiota During the First 1000 Days of Life. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1125:3-24.
- Jiménez E, Marín M, Martín R, Odriozola J, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*. 2008; 159(3):187-93.
- Mulligan C, Friedman J. Maternal modifiers of the infant gut microbiota - metabolic consequences. *J Endocrinol*. 2017; 235(1): R1-12.
- Neu J. The microbiome during pregnancy and early postnatal life. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016; 21(6):373-9.
- 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):779-84.
- Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014; 6(237):237ra65.
- Collado M, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*. 2016; 6:23129.
- Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017; 5(1):48.
- Ruemmele FM, Bier D, Marteau ZP, Rechkemmer SG, et al. Clinical Evidence for Immunomodulatory Effects of Probiotic Bacteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 48(2):126-41.
- Dominguez-Bello M, Costello E, Contreras M, Magris M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(26):11971-5.
- Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, et al. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev*. 2010; 86(Suppl 1):13-5.
- Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*. 2015; 17(5):690-703.
- Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2016; 16(1):86.
- Ballard O, Morrow A. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am*. 2013; 60(1):49-74.
- Soto A, Martín V, Jiménez E, Mader Z, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in human breast milk: influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 59(1):78-88.
- Fitzstevens J, Smith K, Hagadorn J, Caimano M, et al. Systematic Review of the Human Milk Microbiota. *Nutr Clin Pract*. 2017; 32(3):354-64.
- Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(7):647-54.
- Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev*. 2015; 91(11):619-22.
- Smilowitz JT, Lebrilla CB, Mills DA, German JB, et al. Breast milk oligosaccharides: structure-function relationships in the neonate. *Annu Rev Nutr*. 2014; 34:143-69.
- Azad MB, Robertson B, Atakora F, Becker AB, et al. Human Milk Oligosaccharide Concentrations Are Associated with Multiple Fixed and Modifiable Maternal Characteristics, Environmental Factors, and Feeding Practices. *J Nutr*. 2018; 148(11):1733-42.
- Bering SB. Human Milk Oligosaccharides to Prevent Gut Dysfunction and Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates. *Nutrients*. 2018; 10(10):E1961.
- Eiwegger T, Stahl B, Haidl P, Schmitt J, et al. Prebiotic oligosaccharides: in vitro evidence for gastrointestinal epithelial transfer and immunomodulatory properties. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21(8):1179-88.
- Hooper L, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012; 336(6086):1268-73.
- Pietrobelli A, Agosti M, MeNu Group. Nutrition in the First 1000 Days: Ten Practices to Minimize Obesity Emerging from Published Science. *Int J Environ Res Public Health*. 2017; 14(12):E1491.
- Min YW, Rhee PL. The Role of Microbiota on the Gut Immunology. *Clin Ther*. 2015; 37(5):968-75.
- Kamada N, Núñez G. Regulation of the Immune System by the Resident Intestinal Bacteria. *Gastroenterology*. 2014; 146(6):1477-88.
- Wang J, Sampson HA. Food allergy. *J Clin Invest*. 2011; 121(3):827-35.
- Dollé L, Tran H, Etienne-Mesmin L, Chassaing B. Policing of gut microbiota by the adaptive immune system. *BMC Med*. 2016; 14:27.
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of

- prebiotics. *J Nutr.* 1995; 125(6):1401-12.
33. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014; 11(8):506-14.
 34. Mosca F, Gianni ML, Rescigno M. Can Postbiotics Represent a New Strategy for NEC? *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1125:37-45.
 35. Cicienia A, Scirocco A, Carabotti M, Pallotta L, et al. Postbiotic activities of lactobacilli-derived factors. *J Clin Gastroenterol.* 2014; 48(Suppl 1):S18-22.
 36. Tsilingiri K, Rescigno M. Postbiotics: what else? *Benef Microbes.* 2013; 4(1):101-7.
 37. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr.* 2007; 137(3 Suppl 2):S830-7.
 38. Moro G, Minoli I, Mosca M, Fanaro S, et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto and fructooligosaccharide in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 34(3):291-5.
 39. Veereman-Wauters G, Staelens S, Van de Broek H, Plaskie K, et al. Physiological and bifidogenic effects of prebiotic supplements in infant formulae. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52(6):763-71.
 40. Salminen S, Szajewska H, Knol J (eds.). *The Biotics Family in Early Life.* United Kingdom: Wiley; 2019.
 41. Thomas DW, Greer FR; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics.* 2010; 126(6):1217-31.
 42. Sevelsted A, Stokholm J, Bonnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics.* 2015; 135(1):e92-8.
 43. Young R. Prebiotics and Probiotics in Pediatric Diarrheal Disorders. In: Sungsoo Cho S, Finocchiaro ET (eds.). *Handbook of Prebiotics and Probiotics Ingredients. Health benefits and Food Applications.* Boca Raton, FL: CRC Press; 2010.
 44. Chilton SN, Burton JP, Reid G. Inclusion of fermented foods in food guides around the world. *Nutrients.* 2015; 7(1):390-404.
 45. Dunand E, Burns P, Binetti A, Bergamini C, et al. Postbiotics produced at laboratory and industrial level as potential functional food ingredients with the capacity to protect mice against Salmonella infection. *J Appl Microbiol.* 2019; 127(1):219-29.
 46. Martin L, Granier A, Lemoine R, Dauba A, et al. Bifidobacteria BbC50 fermentation products induce Human Cd4+ Regulatory T cells with antigen-specific activation and bystander suppression. *Eur J Inflamm.* 2014; 12(1):167-76.
 47. Vinderola G, Matar C, Perdígón G. Milk fermentation products of *L. helveticus* R389 activate calcineurin as a signal to promote gut mucosal immunity. *BMC Immunol.* 2007; 8:19.
 48. Aguilar-Toalá JE, García-Varela R, García HS, Mata-Haro V, et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends Food Sci Technol.* 2018; 75:105-14.