



## Importancia clínica de la leche materna y transferencia de células inmunológicas al neonato

Rocío Calixto-González,\* Marco Antonio González-Jiménez,\* Patricia Bouchan-Valencia,\* Lidia Yuriria Paredes-Vivas,\* Stephania Vázquez-Rodríguez,\* Arturo Cébulo-Vázquez \*

\* Departamento de Biología Celular, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

### RESUMEN

Por su valor nutricional, la leche es suficiente para suplir las necesidades fundamentales del recién nacido. Sin embargo, no sólo debe ser considerada como la fuente principal de alimento sino como proveedora de inmunidad. A través de la leche materna se transfieren células de estirpe inmunológica al neonato lactante; las estirpes celulares presentes en la leche son varias y entre ellas tenemos a linfocitos T, B y células Natural Killer en diferente proporción. En el calostro se puede observar una gran cantidad de células de estirpe inmunológica; posteriormente, la composición de la leche cambia y se le denomina de transición para luego ser madura; tanto en la de transición como en la madura puede observarse un menor número de células inmunológicas, aunque se desconoce si su funcionalidad es mayor o menor de la expresada por células presentes en calostro. La inmunidad humoral está mediada por la producción de inmunoglobulinas (Igs) por linfocitos B, siendo la principal la inmunoglobulina A secretora (IgAs); células B presentes en leche podrían colonizar y seguir aportando inmunidad humoral en el intestino del lactante.

**Palabras clave:** Leche, inmunidad, leucocitos, calostro, tolerancia inmunológica.

### ABSTRACT

For its nutritional value, the milk is sufficient to provide the basic for the newborn. However, the milk should not only be considered as the main source of nutrition but also for immunity. Through breast milk immune lineage cells had been transferred to the newborn, the cell types present in milk are diverse and among them we have T, B and Natural Killer cells in different proportions. In colostrum a lot of immune lineage cells had been observed, after that the composition of the milk changes named "transitional" and then "mature", both expressed lower number of cells than colostrum; however, until now its unknown if the functionality of the fewer cell in transitional or mature milk is greater or less than in colostrum. Humoral immunity is mediated by the production of immunoglobulins (Igs) in B-lymphocytes, principally by secretory immunoglobulin A (IgAs), B cells present in milk could colonize the gut of infants.

**Key words:** Milk, immunity, leukocytes, colostrum, immune tolerance.

Tan sólo por su valor nutricional, la leche es suficiente para suplir las necesidades fundamentales del recién nacido. Sin embargo, la leche no sólo debe ser considerada como la fuente principal de alimento: también es proveedora de elementos reguladores o facilitadores en el proceso de maduración o adaptación a la vida extrauterina. Se le ha prestado poca atención al aporte inmunológico y frecuentemente los apuntes sobre este tópico no van más allá de la transferencia pa-

siva de anticuerpos de la madre al neonato o al lactante menor. La leche (calostro, de transición y madura) contiene una gran cantidad de células y sin embargo se desconocen muchas de las características fenotípicas y funcionales básicas de ellas. La fenotipificación de las células presentes en leche hasta el momento no está finalizada y su completo conocimiento podría ser útil para entender el mecanismo por el cual estas células colonizan al neonato.<sup>1</sup>

Utilizando un modelo de estudio en ratones hembras que expresan la proteína verde fluorescente (ratones GFP+) como nodrizas de ratones GFP-, fue posible detectar la presencia de células verdes (células de la nodriza) en el hígado del ratón adulto que se alimentó con células fluorescentes en su etapa neonatal,<sup>2</sup> indicando que células presentes en la leche colonizan al recién nacido lactante. Algunas de las células transferidas por la alimentación con leche son leucocitos; estas células son abundantes en el calostro (aproximadamente  $3 \times 10^6$  leucocitos por mL de leche); entre las células detectadas se han observado linfocitos T, B y células Natural Killer (NK) y se ha reportado que la mayor proporción son linfocitos T (hasta en un 80% del total de linfocitos presentes en un mL de leche), en comparación con los linfocitos B (que ocupan hasta un 20%).<sup>3</sup>

### Importancia clínica

Anticuerpos y células maternas son transferidos a través de la leche, por lo cual podría considerarse a la lactancia materna como la primera transferencia de inmunidad en forma pasiva en etapa extrauterina que recibe el lactante, confiriendo la madre al neona-

to protección contra enfermedades respiratorias y/o digestivas.<sup>4</sup> Varios son los elementos inmunológicos presentes en la leche que ejercen una función positiva sobre el desarrollo neonatal; entre ellos podremos mencionar: Linfocitos T y B, macrófagos, y mastocitos, además de que estas células son fuente de la síntesis de moléculas efectoras de función inmune como la lactoferrina, lisozima, complemento, prostaglandinas, inmunoglobulina A secretora (IgAs) e interferón-alfa (IFN- $\alpha$ ).<sup>5</sup>

Se ha observado que las poblaciones celulares contenidas en la leche no son destruidas en el tracto gastrointestinal del neonato, conservando su capacidad funcional (por ejemplo: fagocítica o de síntesis de IgAs). Esto fue confirmado por un estudio utilizando un modelo animal con resistencia de infección contra *T. spiralis*, nemátodo que se encontraba presente en el tracto digestivo de cachorros nacidos de madres infectadas. A los cachorros se les alimentó con leche que contenía células T inmunes contra el parásito y los lactantes expresaron una mayor resistencia a la infección en comparación con lo observado en el grupo control, sugiriendo que hay transferencia de inmunidad a través de la leche dependiente de células.<sup>6</sup>

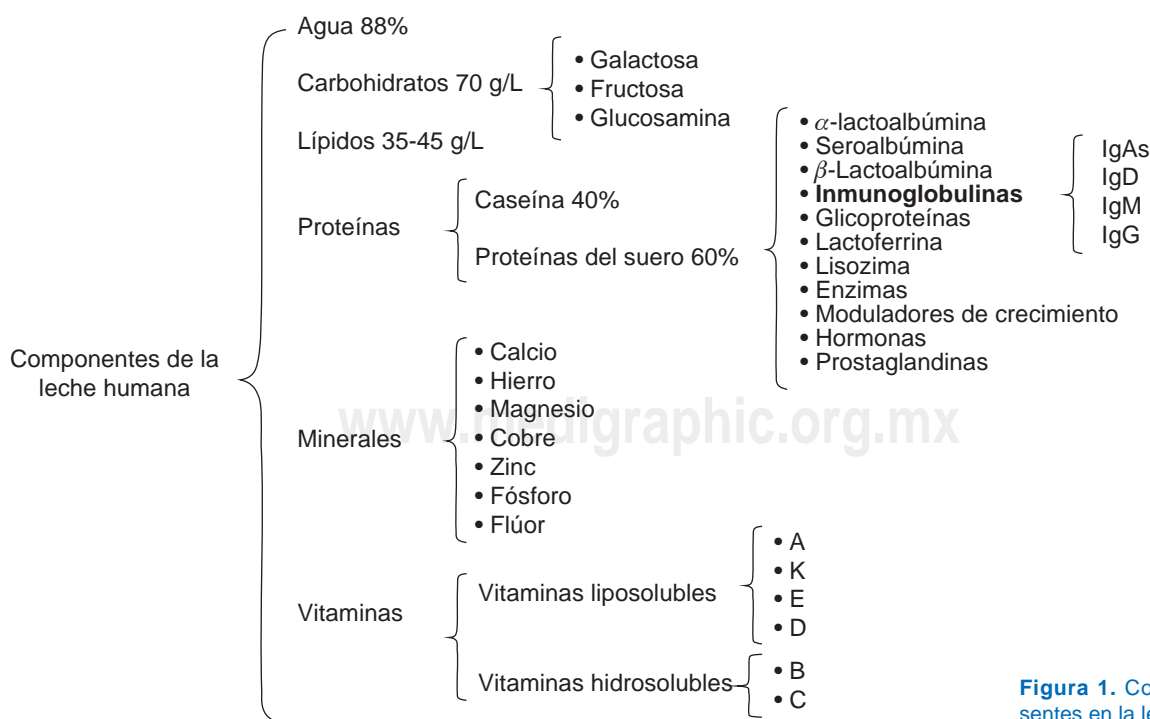


Figura 1. Componentes presentes en la leche humana.

### Composición de la leche

La leche está compuesta por diversos factores como: carbohidratos (70 g/L), entre los más importantes está la galactosa, la cual es necesaria para la síntesis de cerebrosidos, compuesto indispensable para el desarrollo normal del sistema nervioso central y en menor proporción la fructosa y la glucosamida. Otros elementos presentes son los lípidos cuya concentración va desde 35 hasta 45 g/L, que el neonato utiliza como fuente de energía, componentes que se observan en la *figura 1*.

La presencia de proteínas es de gran importancia para el desarrollo del neonato; entre éstas se encuentran la caseína, que constituye el 40% de las proteínas totales y entre el 60% restante se encuentra la  $\alpha$ -lactoalbúmina; ambas proteínas son de alta calidad nutricional y participan en la síntesis de lactosa. Otras proteínas en menor cantidad y con menor valor nutricional, pero con una función inmunitaria alta son las inmunoglobulinas y la lactoferrina; ambas poseen acción bacteriostática y aportan el 25% del nitrógeno presente en la leche. Es importante mencionar que el calostro contiene los cinco isotipos de inmunoglobulinas (IgM, IgA, IgG, IgD e IgE) y de éstas la que más abunda es la IgA secretoria (IgAs). Este anticuerpo está formado por dos moléculas IgA unidas por un factor secretorio (que le confiere a la molécula resistencia contra la acidez de los jugos gástricos). La leche contiene también gran cantidad de IgD e IgE. El *cuadro I* muestra las cantidades de algunas inmunoglobulinas presentes en la leche humana; se puede observar cómo con el transcurso de los días disminuye la cantidad de Igs.<sup>7,8</sup>

Cuadro I. Concentración de inmunoglobulinas en calostro (día 1 a 4).

Día	IgA (mg/100 mL)	IgG (mg/100 mL)	IgM (mg/100 mL)
1	600	80	125
2	260	45	65
3	200	35	58
4	80	16	30

La leche contiene una gran cantidad de vitaminas, las cuales son necesarias para la absorción de calcio a nivel intestinal y éste a su vez es indispensable para el crecimiento y la mineralización del esqueleto del lactante; están presentes vitaminas liposolubles (Vitamina A, K, E y D). Asimismo contiene vitaminas hidrosolubles (B2, B6, B12 y vitamina C). El *cuadro II* muestra las concentraciones de algunas vitaminas presentes en calostro y leche madura.

La leche también contiene minerales como  $Ca^{++}$ ,  $P^{+++}$ ,  $Mg^{++}$ ,  $Na^+$  y  $K^+$ ; éstos tienen numerosas funciones en el organismo y son indispensables para la correcta funcionalidad de las células de estirpe inmunológica en la leche, ya que se debe asegurar cierta composición osmótica que favorezca su funcionalidad. El *cuadro III* muestra las concentraciones de algunos minerales presentes en leche.

La leche puede ser clasificada como: de precalostro, calostro, leche de transición o leche madura, de acuerdo a su composición y tiempo en la cual se produce (se considera el momento del nacimiento como el día uno de producción láctea). Cada uno de estos tipos de leche expresa concentraciones diferentes de nutrientes y esta composición depende directamente de la condición nutricia de la madre durante el embarazo y

Cuadro II. Cantidad total de vitaminas en calostro y leche madura.

Vitamina ( $\mu$ g)	Calostro	Leche madura
A	151	75
B1	1.9	14
B2	30	40
Ac. nicotínico	75	160
B6		12-15
Ac. pantoténico	183	246
Biotina	0.06	0.6
Ac. fólico	0.05	0.14
B12	0.05	0.1
C	5.9	5
D	--	0.04
E	1.5	0.25
K	--	1.5
Energía Kcal.	57	65
pH	--	7.0

Cuadro III. Cantidad de minerales presentes en leche humana.

Minerales	(mg/100 mL)
Calcio	33
Magnesio	4
Sodio	15
Potasio	55
Fósforo	15

de la alimentación en el transcurso de la lactancia. A continuación se mencionarán algunas características importantes que definen cada tipo de leche.

#### Prealostro

Ésta es secretada a partir del tercer mes de gestación; la glándula mamaria produce esta secreción formada por un exudado plasmático que contiene células, inmunoglobulinas, lactoferrina, seroalbúmina, sodio, cloro y una pequeña cantidad de lactosa.<sup>4</sup>

#### Calostro

Es secretado dentro de los primeros cuatro días después del parto; es de color amarillento y densidad alta. Su volumen aumenta de forma progresiva a 100 mL por día en los primeros tres días; la producción es directamente proporcional a la intensidad y frecuencia del estímulo de succión. Contiene una mayor cantidad de proteínas y menos cantidad de lactosa y lípidos que el prealostro. El calostro contiene linfocitos T, B y NK específicamente sensibilizados que se originan en el tejido linfático adyacente al tubo digestivo y que migran a la glándula mamaria, aportando a la leche células B inmunológicamente activas secretoras de IgA.<sup>4</sup>

#### Leche de transición

Se produce durante el cuarto y hasta el décimo día postparto; en ella se puede detectar un aumento en el contenido de lactosa, grasa y vitaminas hidrosolubles con respecto al calostro; puede observarse una disminución en las proteínas, inmunoglobulinas y vitaminas liposolubles y en resumen un aumento sustancial

de calorías. Estos cambios ocurren bruscamente y se estabilizan alrededor del día decimocuarto; el volumen promedio que produce la glándula mamaria es de entre 600 a 750 mL/día.<sup>4,7</sup>

#### Leche madura

Ésta es producida a partir del décimo día postparto; el volumen promedio es de 700 a 800 mL por día; el 90% del volumen es agua y contiene una alta concentración de grasa y proteínas de alto peso molecular.<sup>4</sup>

#### Componentes celulares de la leche

Puede detectarse un gran número de células en calostro de leche humana ( $3 \times 10^6$  leucocitos/mL); la proporción característica de células es: neutrófilos (40-60%), macrófagos (30-50%), linfocitos B, linfocitos T y células NK (5-9%). Del total de linfocitos presentes en un mL de leche se ha reportado que los linfocitos T son los más abundantes y corresponden del 60-73% y el resto está conformado por los linfocitos B y NK (*Figura 2*).

Los linfocitos T pueden cumplir funciones de cooperación-regulación o ser citotóxicos. Los linfocitos T cooperadores secretan citocinas que sirven como principales mensajeros en la regulación o factores de maduración y desarrollo de otros linfocitos o células de linaje mielóide. Los linfocitos T citotóxicos ejercen su actividad al reconocer antígenos (que se expresan en la superficie de células infectadas) que son peligrosos para la integridad del organismo; el antígeno es reconocido en contexto de moléculas de clase I del complejo principal de histocompatibilidad y finalmente la célula así reconocida es lisada (*Figura 2*).

#### Inmunidad humoral y celular

Las células B ejercen la inmunidad específica contra un patógeno a través de la producción de anticuerpos. Las inmunoglobulinas presentes en la superficie de las células B se unen a sus antígenos complementarios; esta señal inicia la diferenciación de los linfocitos B para transformarse en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Las inmunoglobulinas presentes en leche humana cumplen funciones de neutralización y de opsonización. La leche materna contiene anticuerpos contra antígenos del medio ambiente; este hecho puede explicarse

por una razón anatómica: se ha descrito en humanos la presencia del denominado eslabón bronco-entero-mamario (*Figura 3*). Los antígenos que penetran en la mucosa intestinal o a pulmones llegan al tejido linfoide asociado a la respectiva mucosa (placas de Peyer en intestino o tejido linfoide en bronquios); es en este tejido linfoide donde el antígeno coexiste con linfocitos; tales linfocitos son entonces sensibilizados contra los antígenos ingeridos y luego viajan a la glándula mamaria y allí sintetizan y secretan anticuerpos. Cuando el neonato es alimentado con leche adquiere anticuerpos contra microorganismos ambientales a los que fue expuesta su madre.<sup>9</sup> Sin embargo, hasta el momento se desconoce el origen preciso de las células B presentes en la glándula mamaria materna y si estas células llegaron a este tejido en condición de activación celular o si adquieren tal estado después de cierto tiempo de estancia en la glándula. Responder tales preguntas podría ayudarnos a comprender la fisiología inmunitaria de la leche y los mecanismos de adaptación inmunológica materno-neonatal.

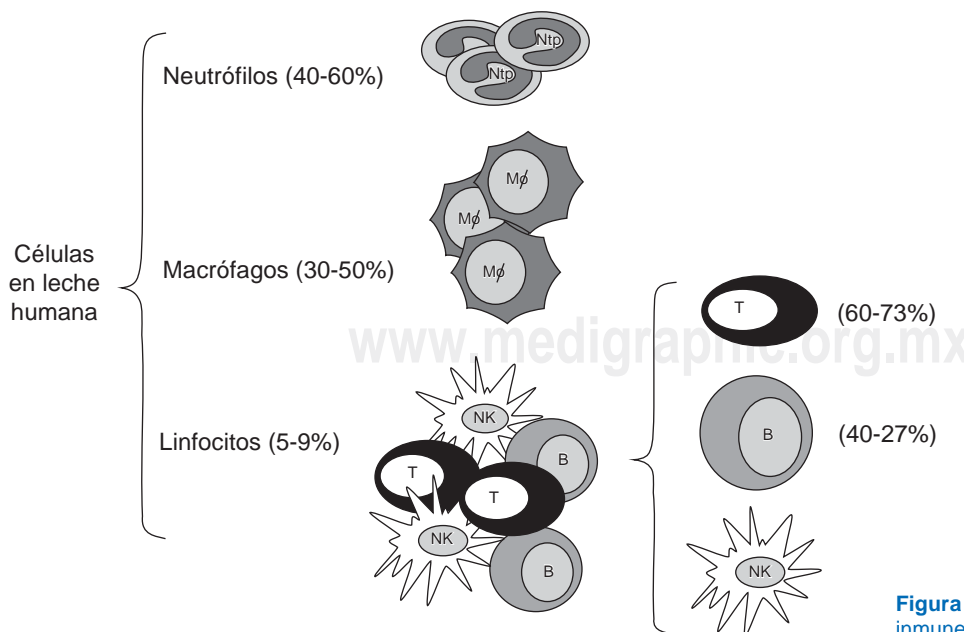
Por otro lado, diversos reportes sugieren que la inmunidad celular que confiere la leche es mediada por linfocitos T y que depende de células que expresan inmunofenotipos de CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> o CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> positivos. Algunos de estos estudios reportan que las

células T presentes en mayor cantidad en la leche humana son aquellas con capacidades de regulación, sugiriendo que éstas podrían ser uno de los primeros subtipos celulares que colonizan al organismo del lactante receptor.<sup>10</sup> Se ha reportado que los linfocitos T contenidos en la leche materna expresan una menor capacidad proliferativa en comparación con los linfocitos sanguíneos después de utilizar diversos activadores. Este resultado indicaría que las células T podrían no ser funcionales en el lactante colonizado.<sup>11</sup>

### CONCLUSIÓN

La inmunidad a través de la alimentación con leche no sólo depende de la transferencia pasiva de anticuerpos; varios tipos celulares de estirpe inmunológica podrían aportar mecanismos de defensa vitales para la adquisición de regulación y posibilidad de respuesta inmunológica. La etapa neonatal marcaría el inicio de la maduración extrauterina del sistema inmunológico con dependencia materna a través de la lactancia, confiriendo protección y regulación inmunitaria al neonato.

La lactancia materna mantiene el vínculo inmunológico materno-neonatal después del nacimiento, favorece la transmisión de la inmunocompetencia de



**Figura 2.** Proporción de células de estirpe inmune presentes en la leche humana.

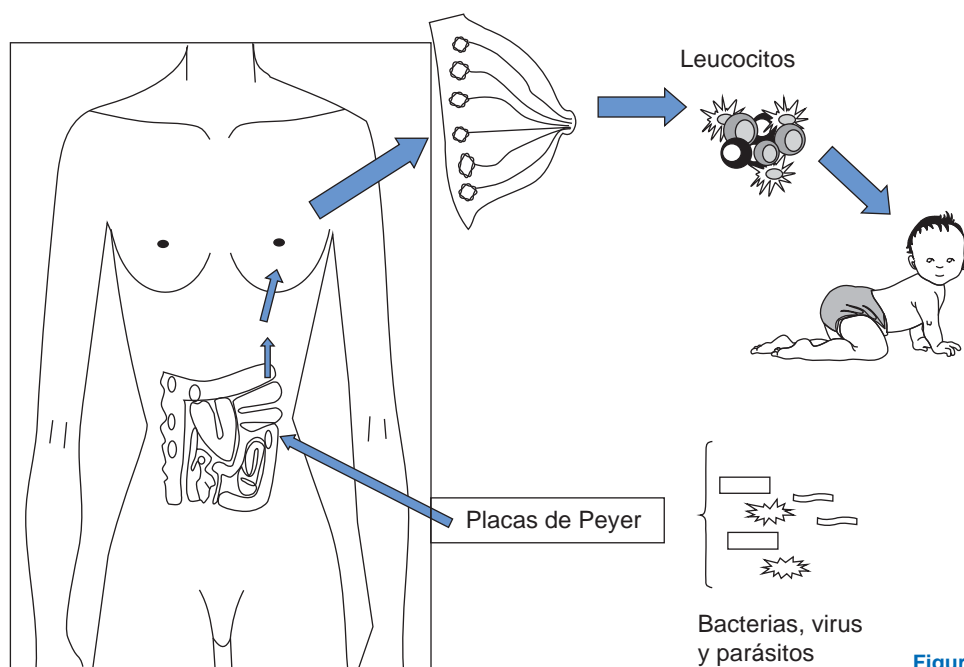


Figura 3. Eslabón bronco-entero-mamario.

la madre a su hijo(a) y podría representar un factor contribuyente quizá no menor de la defensa inmune neonatal; tal hipótesis, de ser cierta, apoyaría el concepto de que los primeros meses de alimentación son los decisivos ya que la presencia de células inmunológicas en el calostro disminuye conforme avanza el tiempo de lactancia.

## REFERENCIAS

- Chirico R, Marzollo R, Cortinovis S, Fonte C, Gasparoni A. Anti-infective properties of human milk. *J Nutr* 2008; 138: 1801S-1806S.
- Zhou L, Yoshimura Y, Huang Y, Suzuki R, Yokoyama R, Okabe M et al. Two independent pathways of maternal cell transmission to offspring: through placenta during pregnancy and by breast-feeding after birth. *Immunology* 2000; 101: 570-80.
- Wirt DP, Adkins LT, Palkowetz KH, Schmalstieg FC, Goldman AS. Activated and memory T lymphocytes in human milk. *Cytometry* 1992; 13: 282-90.
- Silvia G, Bogart E. Clínicas de lactancia en hospitales infantiles y generales. Lineamiento Técnico. Secretaría de Salud, Edit: Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva 2006; 84.
- Lawrence RM, Pane CA. Human breast milk: current concepts of immunology and infectious diseases. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2007; 37: 7-36.
- Kumar SN, Stewart GL, Steven WM, Seelig LL. Maternal to neonatal transmission of T-cell mediated immunity to *Trichinella spiralis* during lactation. *Immunology* 1989; 68: 87-92.
- Sabillón F, Abdu B. Composición de la leche materna. *Revista Honduras Pediátrica* 1997; 18: 120-4.
- Yuki Y, Fujihashi K, Yamamoto M, Mc Ghee JR, Kiyono H. Human milk proteins including secretory IgA fail to elicit tolerance after feeding. *Int Immunol* 1998; 10: 537-45.
- Goldman AS. 2000 Symposium: Bioactivity in milk and bacterial interactions in the developing immature intestine modulation of the gastrointestinal tract of infants by human milk. *Interfaces and interactions. An Evolutionary Perspective Journal Nutrition TX* 77555-0369.
- Acosta AG, Ortiz J, Barragán L, Torres S, Santos JL. Linfocitos T CD4+ y CD8+ en calostro y sangre autóloga de mujeres mexicanas. *Inmunología* 1994; 13: 118-21.
- Crago SS, Mestecky J. Human colostrum cell. *Immunol* 1984; 86: 222-9.

Correspondencia:

**Dr. Arturo Cébulo Vázquez**

Teléfono: 5520 9900 Ext. 340

Fax: 5520 9705

Correo electrónico: cerbulo@hotmail.com