

# El microquimerismo y la lactancia: un legado inmunológico perdurable de la madre al hijo

Mextli Y. Bermejo-Haro<sup>1,2</sup>, F. Aurora Maldonado-Ibarra<sup>1</sup>, Rodrigo T. Camacho-Pacheco<sup>1,2</sup>,  
M. Ángel Najera-Hernández<sup>1</sup> e Ismael Mancilla-Herrera<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional; <sup>2</sup>Departamento de Infectología e Inmunología, Instituto Nacional de Perinatología. Ciudad de México, México

## Resumen

La interacción entre la madre y el feto durante el embarazo se ha estudiado exhaustivamente. Una de estas interacciones es el microquimerismo, el cual se caracteriza por un intercambio madre-feto de células y material genético. Adicional a la gestación, la madre hereda más células por medio de la lactancia, donde se transfieren biocomponentes (células, anticuerpos y bacterias comensales) que juegan un papel importante en la adaptación del recién nacido al medio. Las consecuencias de este microquimerismo posparto genera beneficios directos en los primeros meses de vida, previniendo enfermedades e infecciones, induciendo tolerancia a moléculas inocuas, así como favoreciendo el entrenamiento inmunitario del recién nacido, con respuestas dirigidas y beneficios en la vida adulta. Es destacable que el microquimerismo materno podría interpretarse como un legado inmunológico en el neonato, el cual es perdurable para algunos de sus componentes y definitorio en el correcto desarrollo de la progenie.

**Palabras clave:** Lactancia. Inmunidad. Microquimerismo.

## Microchimerism and lactation: a long-lasting immunologic legacy from mother to child

### Abstract

The interaction between mother and fetus during pregnancy has been extensively studied. One of these interactions is the microchimerism, which is characterized by a mother-fetus exchange of cells and genetic material. In addition to gestation, the mother inherits more cells through lactation, in which biocomponents (cells, antibodies, and commensal bacteria) that play an important role in the adaptation of the newborn to the environment are transferred. The consequences of this post-partum microchimerism generate direct benefits in the first months of life, preventing diseases and infections, inducing tolerance to innocuous molecules, as well as favoring the immunological training of the newborn, with specialized responses and benefits in adult life. It is noteworthy that maternal microchimerism could be interpreted as an immunological legacy in the neonate, which is lasting for some of its components, and defining in the correct development of the progeny.

**Keywords:** Breastfeeding. Immunity. Microchimerism.

### \*Correspondencia:

Ismael Mancilla-Herrera

E-mail: mahi\_25803@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 06-10-2023

Fecha de aceptación: 02-11-2023

DOI: 10.24875/PER.23000026

Disponible en internet: 04-03-2024

Perinatol Reprod Hum. 2024;38(1):19-25

www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2023. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permayer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## El microquimerismo como una comunicación bidireccional madre-feto

El embarazo es un proceso que implica la armonía en la interacción de componentes maternos y fetales (tales como células y una gran cantidad de moléculas de carácter proteico, lipídico, carbohidratos e incluso material genético), donde ambas partes deben de estar en equilibrio para asegurar un embarazo sano y a término mediante una interfase que controle el intercambio entre los componentes.

Uno de los componentes más intrigantes que componen la interfase es la placenta, un órgano endócrino temporal que se desarrolla durante el embarazo, suministra el oxígeno y nutrientes al feto en crecimiento por el cordón umbilical<sup>1</sup>. Además, se desempeña como barrera física entre la madre y el feto, siendo selectivamente permeable a múltiples sustancias señalizadoras y células que contribuyen a mecanismos tanto de mantenimiento del propio embarazo, como de la salud de la madre y el feto. Interesante, la placenta también permite el paso selectivo de pequeñas cantidades de células maduras y progenitoras en un tráfico bidireccional que favorece el alojamiento de células maternas en el feto y viceversa<sup>2,3</sup>.

Este asentamiento de células de organismos diferentes se denomina quimerismo y fue utilizado por primera vez por Liegeois, quien postuló que es un estado en que un organismo posee dos o más poblaciones diferentes de células genéticamente distintas, aludiendo a las «quimeras» de la mitología griega<sup>4</sup>. El quimerismo puede tener una naturaleza artificial o natural. La primera tiene lugar después de llevar a cabo procedimientos como transfusiones sanguíneas, trasplante de órganos o de médula ósea; siendo capaz de persistir meses o años después de realizado el procedimiento. Mientras tanto para la segunda, el escenario representativo es el materno, que incluye la propia gestación<sup>4-6</sup>. Para este último tipo de transferencia celular se adoptó el término de microquimerismo (agregando el sufijo micro, del griego antiguo que significa pequeño) para definir la presencia de una baja cantidad de células (menos del 1%) de un individuo en el organismo de otro genéticamente diferente debido a la gestación<sup>7</sup>.

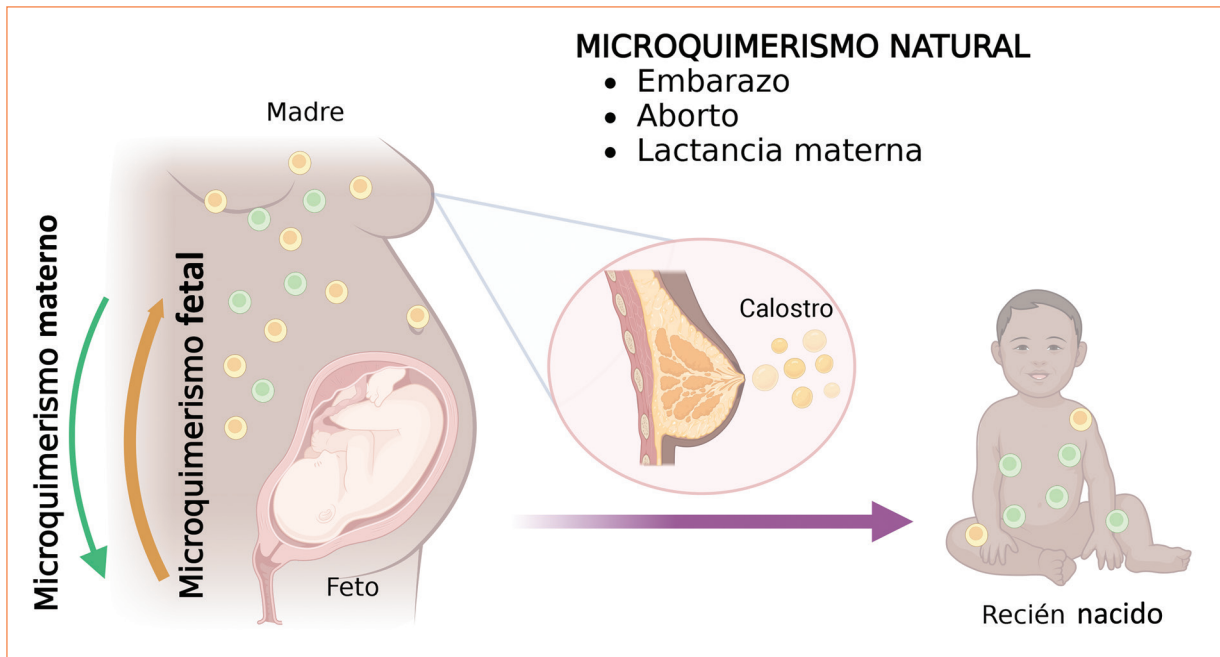
A su vez, esta transferencia de células se manifiesta de dos maneras durante el embarazo para cada una de las entidades. Una es el microquimerismo fetal, en el que se transfieren células y moléculas fetales a la madre<sup>2</sup>. De este tipo de adquisición, se ha encontrado la presencia de ADN fetal en la circulación materna

desde el primer trimestre del embarazo, disminuyendo paulatinamente dos meses después del parto<sup>8,9</sup>. Algunos estudios han mostrado la presencia de células fetales en diferentes órganos maternos como pulmones, bazo, hígado, riñón y corazón durante el embarazo<sup>10,11</sup>. La segunda es el microquimerismo materno, donde la transferencia de células y componentes maternos se establecen en el feto. De igual manera, algunos trabajos han mostrado células quiméricas maternas en órganos como ganglios (estructura celular que forma parte del sistema linfático), intestino, pulmones, bazo y cerebro<sup>12</sup>. Interesantemente, el transporte de células fetales a la circulación de la madre es mayor que el transporte de células de la madre a la circulación fetal, por lo que la madre suele tener mayores índices de microquimerismo que el recién nacido<sup>13</sup>.

Este intercambio de células no es un evento perecedero, ya que se ha logrado rastrear a las células quiméricas en ambos casos. Por lo que el embarazo deja un legado a largo plazo en el que las células quiméricas se han rastreado hasta 27 años después del último parto en las mujeres que parieron y décadas después del nacimiento en la descendencia<sup>14,15</sup>. Mas aún, el microquimerismo puede ser trazado generacionalmente, ya que se han encontrado células con genes de la abuela en la madre y a su vez en el recién nacido<sup>16,17</sup>. La [figura 1](#) muestra un resumen de los tipos de microquimerismo natural materno y fetal.

## La lactancia materna como una forma de microquimerismo materno posparto

Una de las formas más eficaces de garantizar la salud y supervivencia de los recién nacidos e infantes, es por medio de la lactancia materna. Esto debido tanto a sus componentes nutritivos (carbohidratos, lípidos y proteínas)<sup>18</sup>, como biocomponentes (células, anticuerpos y bacteria comensales) que le proveen los elementos necesarios para su desarrollo en los primeros meses de vida<sup>19,20</sup>. Esta transferencia de componentes al recién nacido ha sugerido que la lactancia podría ser una vía para inducir el microquimerismo materno después de la resolución del embarazo. Si bien este tipo de microquimerismo está mediado por la presencia de células y material genético en el neonato, sería imprescindible considerar que existen otros biocomponentes (tales como los anticuerpos y bacterias) que también contribuyen en este fenómeno. A pesar de que algunos de estos componentes son perecederos, como las células, es de importancia considerar que



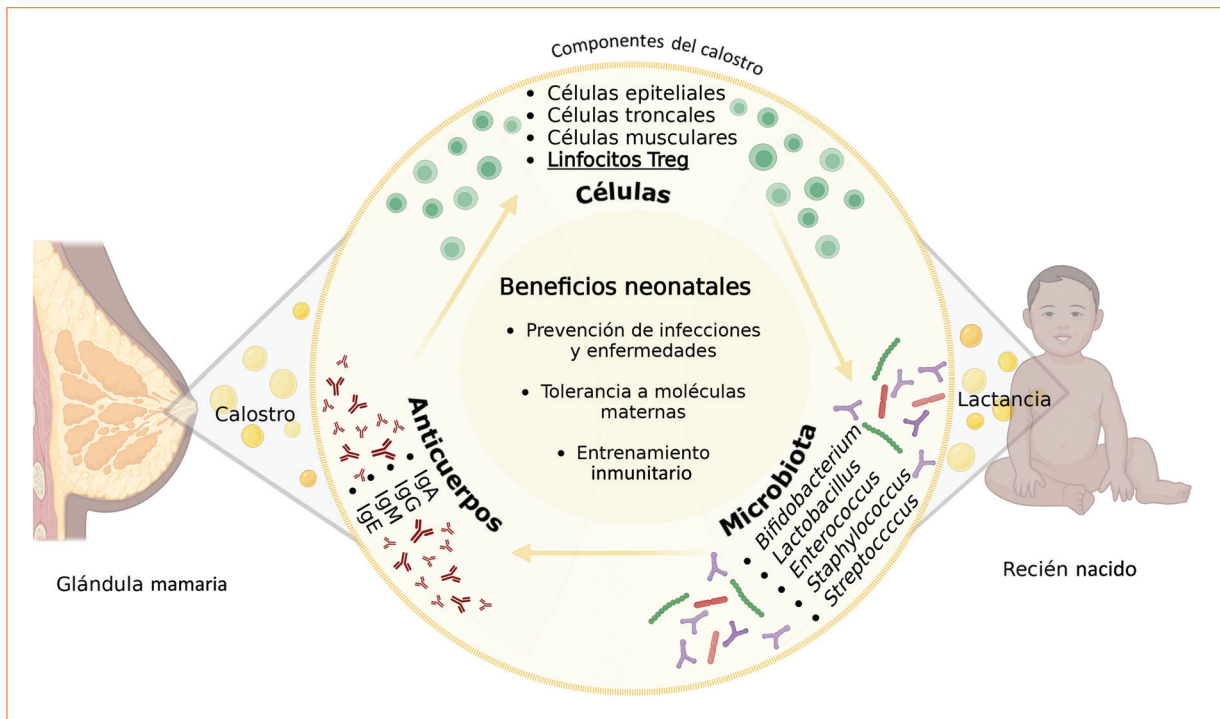
**Figura 1.** Microquimerismo materno fetal. El microquimerismo es un intercambio bidireccional de una baja cantidad de células. El microquimerismo fetal se refiere a la transferencia de células y componentes fetales hacia la madre, mientras que la transferencia de células y componentes maternos hacia el feto se denomina microquimerismo materno. El microquimerismo se origina desde la gestación, así como en el posparto por medio de la lactancia, principalmente mediante el calostro (figura creada en BioRender.com).

inducen respuestas importantes en el recién nacido en tiempos específicos que favorecen respuestas a largo plazo (Fig. 2).

La leche materna es dinámica y sufre cambios en su composición, siendo así que durante los primeros tres a cinco días posteriores al parto se denomina calostro. La composición de esta forma de leche es especial porque proporciona una mayor composición de factores inmunitarios que nutricionales, siendo particularmente rico en anticuerpos, leucocitos (células del sistema inmunitario del cuerpo, ayudan a combatir infecciones y otras enfermedades), bacterias comensales y múltiples moléculas que promueven el desarrollo y maduración de órganos del neonato, incluyendo el tracto gastrointestinal, médula ósea, timo y ganglios, entre otros<sup>21,22</sup>. Después de este periodo, la leche se vuelve más nutritiva y su composición es rica en grasas y con alto contenido energético para el recién nacido<sup>23,24</sup>. En el caso particular de las células presentes en la leche, algunos estudios han mostrado que son capaces de infiltrarse, distribuirse y permanecer en diferentes órganos del recién nacido como una forma de microquimerismo materno posparto<sup>25-27</sup>.

En la leche materna se pueden encontrar una gran variedad de estirpes celulares. Múltiples investigadores han reportado la presencia de células epiteliales, fibroblastos (células que forman tejido conectivo), células troncales (células indiferenciadas, con la capacidad de reproducirse a sí mismas y dar origen a diferentes tipos hematopoyéticos), musculares y leucocitos<sup>28</sup>. Por su capacidad de poseer el entrenamiento inmunológico de la madre, a los investigadores les ha interesado el estudio de los leucocitos. De estos, el bebé ingiere aproximadamente  $10^{10}$  células inmunitarias en cada alimento del calostro, en el que el 5-10% de estas son linfocitos<sup>29,30</sup>. Estas células pueden vivir por largos periodos de tiempo (desde la infancia hasta la vejez) y son capaces de transmitir la denominada memoria inmunitaria (capacidad de responder de una forma más rápida, eficiente, especializada y controlada frente a una segunda o subsecuente reexposición a los patógenos)<sup>31</sup>.

Además de los linfocitos de memoria, mediante la leche se transfieren anticuerpos, principalmente inmunoglobulina (Ig) A. Aunado a los transferidos a través de la placenta IgG, la madre comparte a la descendencia sus experiencias inmunológicas para ayudar al



**Figura 2.** Composición del calostro y sus beneficios. El calostro se encuentra enriquecido con células, anticuerpos y microbiota que en conjunto moldean la salud y respuesta inmunitaria de los lactantes en su vida temprana (figura creada en BioRender.com). Ig: inmunoglobulina; Treg: T reguladores.

recién nacido a enfrentarse al entorno en el que se desarrollará en su vida posparto<sup>32</sup>. La transferencia de este tipo de componentes se denomina inmunidad pasiva. Mientras que los anticuerpos transferidos a través de la placenta al recién nacido representan las experiencias inmunológicas de los múltiples órganos linfoides de la madre (ganglios linfáticos, bazo y mucosa), los anticuerpos que provienen de la leche materna en su mayoría corresponden a aquellos que provienen de las mucosas intestinal y respiratoria<sup>33</sup>. Las respuestas inmunitarias en mucosas inducen un amplio repertorio de subclases de anticuerpos, por lo que la transferencia de estas al recién nacido juega un papel central en la modulación y modelaje de la respuesta inmunitaria neonatal durante los primeros días de vida. Potencialmente, los anticuerpos podrían ser considerados como elementos que participan en el microquimerismo materno, sin embargo es de considerar que no presentan una vida larga en el neonato, llegando a persistir hasta cuatro semanas<sup>34</sup>.

Si bien las células de la madre son el principal elemento en el microquimerismo materno, se ha sugerido que la microbiota transferida en la leche materna también puede ser un elemento en este fenómeno. La

microbiota se encuentra colonizando muchos tejidos y órganos del ser humano, y en la madre se ha caracterizado la abundancia de distintas bacterias comensales (diversidad de géneros) a nivel de intestino, vagina, piel e incluso la placenta y el líquido amniótico. Así mismo, la diversidad de géneros bacterianos en la leche es amplia, y se encuentran bacterias habitualmente presentes en la piel como *Staphylococcus* spp. y *Streptococcus* sp., y aquellas que se encuentran en el intestino como *Enterococcus* spp., *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp.<sup>35,36</sup>. La presencia de estas bacterias en la leche ha demostrado que la glándula mamaria no es estéril, y más aún, que las bacterias pueden trasladarse, por algún mecanismo aún no demostrado, desde las mucosas intestinales a la mama para su exportación por medio de la leche en algo reconocido como ruta enterolinfática mamaria<sup>37</sup>.

También la abundancia y diversidad de la microbiota se ve modificada durante la maduración de la leche materna. De esta manera, *Lactobacillus* es uno de los géneros bacterianos más común en el calostro, mientras que los géneros *Bifidobacterium*, *Staphylococcus* y *Enterococcus* se mantienen a lo largo de la lactancia<sup>38</sup>. La importancia de la transferencia

de la microbiota por este medio radica en que las bacterias transportadas en la leche colonizarán al recién nacido con las mismas bacterias que la madre posee para ayudar a adaptarlo a las mismas condiciones con las que la madre interactúa con el ambiente<sup>39</sup>.

### **Entrenamiento inmunitario madre-neonato mediado por el microquimerismo de la lactancia**

En los últimos años, diversos trabajos epidemiológicos han mostrado los efectos entre aquellos niños que han sido amamantados respecto a aquellos que reciben otro tipo de alimentación, encontrando que la lactancia en los primeros seis meses de vida previene el desarrollo de enfermedades en la vida temprana, como infecciones gastrointestinales, enterocolitis necrotizante, otitis, alergias, asma, infecciones respiratorias y del tracto genitourinario<sup>29,40,41</sup>. Adicionalmente, estos beneficios pueden ser trazables a largo plazo, con reportes que muestran los efectos protectores de la lactancia frente al desarrollo de diabetes *mellitus*, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y posibles tumores en la infancia, a las que se les asocia una reducción del 64% en su incidencia<sup>42-44</sup>. En las madres la lactancia reduce el riesgo de hemorragias posparto y el riesgo de desarrollar cáncer de mama y ovario, disminuye el riesgo de un segundo embarazo consecutivo hasta en un 2% y hay una retracción del útero y pérdida de peso más rápida<sup>45</sup>.

La protección frente a las enfermedades mencionadas en parte es atribuible al microquimerismo por la lactancia mediado por células, anticuerpos, microbiota (Fig. 2) y muchas otras moléculas maternas. Para que esto ocurra, los biocomponentes deben pasar por diferentes barreras físicas, químicas e inmunitarias del lactante, incluyendo primeramente el sobrevivir a las condiciones del tracto digestivo superior, donde la saliva infantil al reaccionar con la leche materna produce una combinación de metabolitos bioquímicos que promueven la supervivencia de los biocomponentes, protegiéndolos de lesiones por ácido y limitando el crecimiento de patógenos<sup>46,47</sup>. Posteriormente deben cruzar la barrera intestinal, y se sabe que la mucosa intestinal exhibe una alta permeabilidad en la primera semana de vida, lo que favorece la transferencia de inmunidad materna a los bebés para ingresar a la circulación sanguínea<sup>41,48</sup>, distribuyéndose en diferentes tejidos<sup>3</sup>. Además, para evitar el rechazo del sistema inmunitario neonatal, la leche contiene diversas moléculas inmunorreguladoras que mantienen un microambiente de tolerancia inmunológica<sup>49</sup>.

La transferencia de esta inmunidad mediante el microquimerismo ha sido propuesta desde los años 70. En un estudio conducido por laboratorios de Schlesinger, se mostró que en las mujeres positivas para la prueba de la tuberculina, sus células de sangre y de la leche específicamente responden proliferando a los componentes de la vacuna BCG (vacuna de la bacteria *Mycobacterium bovis*, viva atenuada, derivada de un cultivo de bacilos de Calmette y Guérin); y si bien sus bebés no respondían a la misma prueba al nacimiento, lo hacían a la semana cuando eran amamantados por la madre, contrario a las madres negativas a la prueba o aquellas que eran positivas pero no amamantaron a sus bebés<sup>50</sup>. Otro estudio mostró en modelos animales algo similar con respuestas a *Candida albicans* (hongo patógeno) trazables hasta las ocho semanas de edad<sup>26</sup>. Estos datos muestran dos hechos importantes: el primero es que las células presentes en la leche materna poseen las capacidades de responder al entrenamiento inmunológico de la madre y que estas respuestas pueden ser transferidas.

Una de las características que tienen las células de la leche, particularmente los linfocitos, es que poseen algo denominado como fenotipo de memoria y tropismo de mucosas intestinales (preferencia de estancia). Esto hace referencia a que las moléculas que expresan estas células sugieren que son linfocitos inmunológicamente entrenados y que el sitio de donde provienen o se dirigen es el intestino<sup>31,51</sup>. Por lo anterior, se ha sugerido que la transferencia de células de memoria materna por la leche materna contribuye a una respuesta inmunitaria eficiente y especializada a los retos antigénicos a los que el recién nacido se enfrentará en el medio ambiente al cual la madre ha sido expuesta.

Entre los linfocitos especializados, existen las respuestas efectoras y las respuestas supresoras, quienes se encargan de destruir al patógeno o mediar la aceptación de alguna molécula inocua (presentes en bacterias comensales, sustancias ambientales o del propio feto), respectivamente<sup>52</sup>. En nuestro grupo de laboratorio describimos la presencia de un tipo de linfocitos que se encargan de respuestas supresoras llamados linfocitos T reguladores y de acuerdo con sus características medidas, presentan fenotipo de memoria<sup>53</sup>. La presencia de estas células en leche sugiere que la madre, además de transferir células responsivas a patógenos, es capaz de transferir linfocitos que ayuden a suprimir las respuestas a sustancias inocuas que potencialmente provienen de la madre, el ambiente o a las propias bacterias que son transferidas por esta vía<sup>54,55</sup>.



Algunos investigadores han propuesto que el propio microquimerismo materno favorece la generación de respuestas supresoras hacia moléculas de la madre y que después del nacimiento el bebé pueda aceptar las moléculas maternas transferidas por la leche<sup>20</sup>. De esta manera, el microquimerismo materno durante el embarazo y el propiciado por la lactancia pueden ser fundamentales en el desarrollo inmunitario del recién nacido, la reparación/crecimiento del tejido intestinal y la protección frente a enfermedades infecciosas<sup>41</sup>.

Adicional al potencial efecto entrenador que tienen las células del microquimerismo en la progenie, la madre hereda anticuerpos a través de la placenta y mediante la lactancia. Con su limitada vida media, su función no solo radica en facilitar mecanismos de respuestas anti-patógenos preformados a la descendencia, sino que gracias a su diversidad de formas se moldea el sistema inmunitario neonatal de diferentes maneras. Ejemplo de ello es protegiendo a las bacterias comensales del ambiente adverso de las mucosas que colonizarán y descartando a las patógenas. Esto ayuda a inducir respuestas supresoras específicas a moléculas inocuas, atenuando las respuestas inmunitarias a los nuevos microorganismos a los que se expone el recién nacido<sup>56-58</sup>. A su vez, la exposición temprana a las bacterias comensales promueve el desarrollo de órganos y tejidos del recién nacido, como el intestinal, el pulmonar, el cardíaco, el neuronal e incluso el sistema inmunitario<sup>36,59-61</sup>.

## Conclusión

El microquimerismo es una estrategia biológica que, particularmente en humanos y mamíferos, permite la transferencia de información madre-hijo y ayuda a adaptar a la progenie a su entorno. Inmunológicamente, los leucocitos, anticuerpos y microbiota ayudan a responder y proteger al recién nacido, pero también a aceptar sustancias inocuas con las que interaccionará en su medio ambiente. Más allá de la nutrición, todos estos elementos suministrados por el microquimerismo y la lactancia se ha propuesto que son los responsables de proveer beneficios a corto y largo plazo a la descendencia para su adecuado desarrollo.

## Financiamiento

El presente trabajo ha sido financiado por Proyecto INPer No. 2022-1-26.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que sí han utilizado inteligencia artificial generativa, específicamente BioRender en la creación de las figuras.

## Bibliografía

1. About the placenta - role and complications [Internet]. Australian Government, Department of Health and Aged Care; 2023 [consultado: 27/ sep/2023]. Disponible en: <https://www.pregnancybirthbaby.org.au/about-the-placenta>
2. Bracamonte-Baran W, Burlingham W. Non-inherited maternal antigens, pregnancy, and allotolerance. *Biomed J*. 2015;38(1):39-51.
3. Murrieta-Coxca JM, Fuentes-Zacarias P, Ospina-Prieto S, Markert UR, Morales-Prieto DM. Synergies of extracellular vesicles and microchimerism in promoting immunotolerance during pregnancy. *Front Immunol*. 2022;13:837281.
4. Shrivastava S, Naik R, Suryawanshi H, Gupta N. Microchimerism: A new concept. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019;23(2):311.
5. Boyon C, Collinet P, Boulanger L, Rubod C, Lucot JP, Vinatier D. Fetal microchimerism: Benevolence or malevolence for the mother? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;158(2):148-52.
6. Galofré JC. Microchimerism in Graves' disease. *J Thyroid Res*. 2012;2012:724382.
7. Eikmans M, van Halteren AGS, van Besien K, van Rood JJ, Drabbe JMM, Claas FHJ. Naturally acquired microchimerism. *Chimerism*. 2014;5(2): 24-39.
8. Thomas MR, Tutschek B, Frost A, Rodeck CH, Yazdani N, Craft I, et al. The time of appearance and disappearance of fetal DNA from the maternal circulation. *Prenat Diagn*. 1995;15(7):641-6.
9. Ariga H, Ohto H, Busch MP, Imamura S, Watson R, Reed W, et al. Kinetics of fetal cellular and cell-free DNA in the maternal circulation during and after pregnancy: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Transfusion*. 2001;41(12):1524-30.
10. Rijnink EC, Penning ME, Wolterbeek R, Wilhelmus S, Zandbergen M, van Duinen SG, et al. Tissue microchimerism is increased during pregnancy: a human autopsy study. *Mol Hum Reprod*. 2015;21(11):857-64.
11. Lissauer DM, Piper KP, Moss PAH, Kilby MD. Fetal microchimerism: the cellular and immunological legacy of pregnancy. *Expert Rev Mol Med*. 2009;11:e33.
12. Wang Z, Ren J, Han Z, Wang J, Gu S, Zhou Y, et al. Foetal microchimerism occurs in pigs. *Cell Prolif*. 2022;55(11).
13. Hyodo M, Samura O, Fujito N, Tanigawa M, Miyoshi H, Fujiwara H, et al. No correlation between the number of fetal nucleated cells and the amount of cell-free fetal DNA in maternal circulation either before or after delivery. *Prenat Diagn*. 2007;27(8):717-21.
14. Adams Waldorf KM, Nelson JL. Autoimmune disease during pregnancy and the microchimerism legacy of pregnancy. *Immunol Invest*. 2008;37(5):631-44.
15. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, Demaria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(2):705.

16. Gammill HS, Waldorf KMA, Aydelotte TM, Lucas J, Leisenring WM, Lambert NC, et al. Pregnancy, microchimerism, and the maternal grandmother. *PLoS One*. 2011;6(8):e24101.
17. Karlmark KR, Haddad M El, Donato XC, Martin GV, Bretelle F, Lesavre N, et al. Grandmaternal cells in cord blood. *EBioMedicine*. 2021;74:103721.
18. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: Nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am*. 2012;60(1):49-74.
19. Río-Aigé K, Azagra-Boronat I, Castell M, Selma-Royo M, Collado MC, Rodríguez-Lagunas MJ, et al. The breast milk immunoglobulinome. *Nutrients*. 2021;13(6):1810.
20. Camacho-Morales A, Caba M, García-Juárez M, Caba-Flores MD, Viveros-Contreras R, Martínez-Valenzuela C. Breastfeeding contributes to physiological immune programming in the newborn. *Front Pediatr*. 2021;9:744104.
21. Neville MC. Anatomy and physiology of lactation. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48(1):13-34.
22. Hassiotou F, Geddes D. Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. *Clin Anat*. 2013;26(1):29-48.
23. Hamosh M. Bioactive factors in human milk. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48(1):69-86.
24. Czosnykowska-Lukacka M, Królak-Olejnik B, Orczyk-Pawłowicz M. Breast milk macronutrient components in prolonged lactation. *Nutrients*. 2018;10(12):1893.
25. Cabinian A, Sinsimer D, Tang M, Zumba O, Mehta H, Toma A, et al. Transfer of maternal immune cells by breastfeeding: Maternal cytotoxic T lymphocytes present in breast milk localize in the Peyer's patches of the nursed infant. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156762.
26. Ma LJ, Walter B, DeGuzman A, Muller HK, Walker AM. Trans-epithelial immune cell transfer during suckling modulates delayed-type hypersensitivity in recipients as a function of gender. *PLoS One*. 2008;3(10):267.
27. Tuboly S, Bernaáth S. Intestinal absorption of colostral lymphoid cells in newborn animals. *Adv Exp Med Biol*. 2002;503:107-14.
28. Hassiotou F, Geddes DT. Immune cell-mediated protection of the mammary gland and the infant during breastfeeding. *Adv Nutr*. 2015;6(3):267.
29. Chirico G, Marzollo R, Cortinovis S, Fonte C, Gasparoni A. Antifungal properties of human milk. *J Nutr*. 2008;138(9):1801S-1806S.
30. Jin YY, Wei Zhao, Cao RM, Xi Wang, Wu SM, Chen TX. Characterization of immunocompetent cells in human milk of Han Chinese. *J Hum Lact*. 2011;27(2):155-62.
31. Peroni DG, Chirumbolo S, Veneri D, Piacentini GL, Tenero L, Vella A, et al. Colostrum-derived B and T cells as an extra-lymphoid compartment of effector cell populations in humans. *J Matern Neonatal Med*. 2013;26(2):137-42.
32. Hurley WL, Theil PK. Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk. *Nutrients*. 2011;3(4):442.
33. Chen K, Magri G, Grasset EK, Cerutti A. Rethinking mucosal antibody responses: IgM, IgG and IgD join IgA. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):427-41.
34. Chase CCL, Hurley DJ, Reber AJ. Neonatal immune development in the calf and its impact on vaccine response. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 2008;24(1):87.
35. Coscia A, Bardanzellu F, Caboni E, Fanos V, Peroni DG. When a neonate is born, so is a microbiota. *Life (Basel)*. 2021;11(2):148.
36. Hooper LV. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol*. 2004;12(3):129-34.
37. Kabat AM, Srinivasan N, Maloy KJ. Modulation of immune development and function by intestinal microbiota. *Trends Immunol*. 2014;35(11):507-17.
38. Khodayar-Pardo P, Mira-Pascual L, Collado MC, Martínez-Costa C. Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *J Perinatol*. 2014;34(8):599-605.
39. Kordy K, Gaufin T, Mwangi M, Li F, Cerini C, Lee DJ, et al. Contributions to human breast milk microbiome and enteromammary transfer of *Bifidobacterium breve*. *bioRxiv [Internet]*. 2019 Jul 1 [consultado: 2020 Feb 10];688754. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/688754v1.abstract>
40. Kelishadi R, Farajian S. The protective effects of breastfeeding on chronic non-communicable diseases in adulthood: A review of evidence. *Adv Biomed Res*. 2014;3(1):3.
41. Molès JP, Tuailon E, Kankasa C, Bedin AS, Nagot N, Marchant A, et al. Breastmilk cell trafficking induces microchimerism-mediated immune system maturation in the infant. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(2):133-43.
42. Hollm-Delgado MG, Gilman RH, Bern C, Cabrera L, Sterling CR, Black RE, et al. Lack of an adverse effect of *Giardia intestinalis* infection on the health of Peruvian children. *Am J Epidemiol*. 2008;168(6):647-55.
43. Viehmann L, Eidelman AI, Schanler RJ, Johnston M, Landers S, Noble L, et al. Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics*. 2012;129(3):827-41.
44. Padilha M, Danneskiold-Samsøe NB, Børnrodt A, Hoffmann C, Cabral VP, Iaucci J de M, et al. The human milk microbiota is modulated by maternal diet. *Microorganisms*. 2019;7(11).
45. Brown A, Raynor P, Lee M. Maternal control of child-feeding during breast and formula feeding in the first 6 months post-partum. *J Hum Nutr Diet*. 2011;24(2):177-86.
46. Al-Shehri SS, Knox CL, Liley HG, Cowley DM, Wright JR, Henman MG, et al. Breastmilk-saliva interactions boost innate immunity by regulating the oral microbiome in early infancy. *PLoS One*. 2015;10(9):e0135047.
47. Sweeney EL, Al-Shehri SS, Cowley DM, Liley HG, Bansal N, Charles BG, et al. The effect of breastmilk and saliva combinations on the in vitro growth of oral pathogenic and commensal microorganisms. *Sci Rep*. 2018;8(1):1-9.
48. Saleem B, Okogbule-Wonodi AC, Fasano A, Magder LS, Ravel J, Kapoor S, et al. Intestinal barrier maturation in very low birthweight infants: Relationship to feeding and antibiotic exposure. *J Pediatr*. 2017;183:31-36.e1.
49. Dawood B, Marshall JS. Cytokines and soluble receptors in breast milk as enhancers of oral tolerance development. *Front Immunol*. 2019;10:16.
50. Schlesinger JJ, Covelli HD. Evidence for transmission of lymphocyte responses to tuberculin by breast-feeding. *Lancet*. 1977;2(8037):529-32.
51. Gourley TS, Wherry EJ, Masopust D, Ahmed R. Generation and maintenance of immunological memory. *Semin Immunol*. 2004;16(5):323-33.
52. Abbas A, Lichtman AH, and Pillai S. Activación de los linfocitos T. En: Abbas A, Lichtman AH y Pillai S, editores. *Cellular and Molecular Immunology*. Novena ed. Filadelfia: Elsevier; 2018. p. 217-233.
53. Murphy K, Weaver C, and Janeway C. Inmunidad mediada por linfocitos T. En: Travers P, Walport M, Janeway C, editores. *Janeway's Immunobiology*. Novena ed. Nueva York: Garland Science; 2017. p. 345-398.
54. Cébulo-Vázquez A, Hernández-Peláez G, Arriaga-Pizano LA, Bautista-Pérez P, Romero-Venado J, Flores-González JC, et al. Characterization of CD127- CD25+ Treg from human colostrum. *Am J Reprod Immunol*. 2018;79(2):e12806.
55. Wirt DP, Adkins LT, Palkowetz KH, Schmalstieg FC, Goldman AS. Activated and memory T lymphocytes in human milk. *Cytometry*. 1992;13(3):282-90.
56. Lathrop SK, Bloom SM, Rao SM, Nutsch K, Lio CW, Santacruz N, et al. Peripheral education of the immune system by colonic commensal microbiota. *Nature*. 2011;478(7368):250-4.
57. Koch MA, Reiner GL, Lugo KA, Kreuk LSM, Stanbery AG, Ansaldo E, et al. Maternal IgG and IgA antibodies dampen mucosal T helper cell responses in early life. *Cell*. 2016;165(4):827-41.
58. Rogier EW, Frantz AL, Bruno MEC, Wedlund L, Cohen DA, Stromberg AJ, et al. Secretory antibodies in breast milk promote long-term intestinal homeostasis by regulating the gut microbiota and host gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(8):3074-9.
59. Hart AL, Lammers K, Brigidi P, Vitali B, Rizzello F, Gionchetti P, et al. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut*. 2004;53(11):1602-9.
60. Strauch UG, Obermeier F, Grunwald N, Gürster S, Dunger N, Schultz M, et al. Influence of intestinal bacteria on induction of regulatory T cells: Lessons from a transfer model of colitis. *Gut*. 2005;54(11):1546-52.
61. Ramanan D, Sefik E, Galván-Peña S, Wu M, Yang L, Yang Z, et al. An immunologic mode of multigenerational transmission governs a gut Treg setpoint. *Cell*. 2020;181(6):1276-1290.e13.