

Humane mælkeoligosakkarider, nu ikke kun til babyer!

Humane mælkeoligosakkarider (HMOer) findes i høj koncentration i modermælk og har mange positive effekter. Disse positive effekter er dog ikke længere kun forbeholdt spædbørn, men kan anvendes som ny strategi i forhold til at holde tarmmikrobiotaen i balance hos både børn og voksne.

Af Louise Kristine Vignæs, Glycom A/S

In vitro og kliniske studier i både spædbørn og voksne har vist, at HMOer er i stand til at påvirke tarmmikrobiotaen og stimulere væksten af bifidobakterier, samt reducere antallet af ugunstige bakterier. HMOer er dog mere end blot næringskilde for tarmbakterier. HMOer kan ligeledes sænke tarmepitelpermeabiliteten og stimulere immunregulering.

Tarmmikrobiotaen

Den humane tarmmikrobiota består af op mod 1.000 forskellige arter med 10^{10} - 10^{14} bakterier/ml i tyktarmen [1]. Tarmmikrobiotaen assisterer værten med at nedbryde ufordøjelige kulhydrater, producere vitaminer og andre metabolitter, men kan også hjælpe med at styrke tarmepitelet og fremme et velreguleret immunsystem. *Bifidobacterium* er en dominant bakteriegruppe i mennesket, hvor både antal og typer af arter i den menneskelige tarm varierer alt efter værtens alder. Eksempelvis er arter inden for *B. longum* gruppen (*B. longum* sups. *infantis* og *B. longum* sups. *longum*) og *B. bifidum* blevet fundet hos både spædbørn og voksne, hvor *B. breve* primært findes hos børn under tre år. Arter inden for *B. adolescentis* og *B. catenulatum* grupperne findes primært efter 1 års alderen [2]. Bifidobakterier anses for at være gunstige for den menneskelige sundhed, og ændringer i bifidobakterieantal og artsammensætning er blevet associeret med antibiotika-associeret diarré, irriteret tyktarm og inflammatoriske tarmsygdomme [3].

HMOer og bifidobakterier

HMOer er en familie af ukonjugerede kulhydrater med yderst diverse strukturer, der findes i høj koncentration i modermælk. De udgør den tredjestørste faste komponent i modermælk næst efter laktose og lipider. HMOer er syntetiseret af fem simple monosakkarider: galaktose, glukose, acetylglucosamin, fucose og sialinsyre. Normalvis er strukturen af HMOer i modermælk fordelt som ~ 35–50% fucosyleret, 12–14% sialyleret og 42–55% ikke-fucosyleret neutrale HMOer [4]. HMOer kan ikke i sig selv anvendes som næringskilde for spædbarnet. En meget lille procentdel (<1%) bliver absorberet, mens størstedelen passerer ufordøjet ned til tyktarmen, hvor de tjener som næringskilde for specifikke bakterier, specielt bifidobakterier.

HMOernes biologiske rolle er blevet undersøgt siden deres opdagelse i 1950'erne, og det er specielt deres påvirkning på tarmmikrobiotaen, der har vakt stor interesse [5]. Dyrkning af mono- og fæceskulturer har bekræftet den afgørende rolle, HMOerne har med henblik på at fremme væksten af bifidobakterier. Disse teknikker har ligeledes hjulpet til med at forstå mekanismen bag bifidobakteriernes nedbrydning af HMOerne [6].

Genomanalyser af forskellige arter inden for bifidobakterier indikerer, at bifidobakterierne har forskellige strategier til nedbrydning af HMOerne. Eksempelvis indeholder *B. infantis* en bred palette af kulhydrattransporter, kulhydrat-bindingsproteiner og yderst specifikke intracellulære glykosid hydrolaser. Stammer af *B. bifidum* nedbryder derimod HMOer udenfor cellen vha. ekstracellulære enzymer [7].

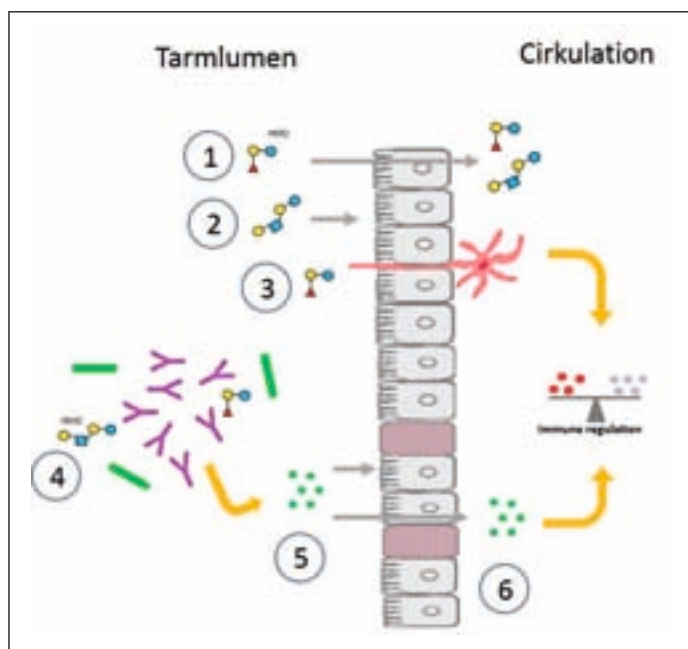
Kliniske studier, i både spædbørn og voksne, har vist, at HMOer er i stand til at påvirke tarmmikrobiotaen, og specielt medføre stigende vækst af bifidobakterier [8,9]. Disse observationer tyder på, at de bifidobakteriearter som spædbørn og voksne har til fælles, ikke mister deres evne til at nedbryde HMOerne, selvom de ikke er blevet præsenteret for dem siden spædbarnsalderen.

Bakterielle metabolitter

Bakterielle metabolitter, såsom kortkædede fedtsyrer (acetat, propionat og butyrat) produceres af sakkaryolytiske bakterier i tarmen under nedbrydning af ufordøjelige kulhydrater. Når bifidobakterier nedbryder HMOerne, bliver der bl.a. dannet acetat. Dette medfører en sænkning af pH i tarmen. Denne ændring af tarmens miljø kan hæmme patogene bakterier, så de ikke er i stand til at gro [10]. Bifidobakterier kan ikke selv producere butyrat, men studier har vist, at butyrat-producerende bakterier kan anvende acetat, produceret af bifidobakterier ved nedbrydning af HMOerne, til at producere butyrat [11]. Butyrat er den primære energikilde for tarmepitelcellerne, og er derved med til at styrke tarmvæggen. Den kan ligeledes bidrage til et velreguleret immunforsvar og virke antiinflammatorisk [12].

HMOernes effekt på tarmepitelet og immunsystemet

Tarmvæggen består af epitelceller, der er forbundet med



Figur 1. Mekanismerne, både direkte og indirekte, hvor HMOerne spiller en biologisk rolle. 1) Lille procentdel af HMOerne absorberes i blodbanen, hvor de kan påvirke immunceller. 2) HMOer kan interagere med tarmepitelet. 3) Interaktion mellem HMOerne og dendritiske celler i tarm-lumen, der potentielt kan føre til immunregulering. 4) Fremme væksten af gavnlige bakterier, såsom bifidobakterier. 5) Igennem bakterielle metabolitter, produceret under nedbrydning af HMOerne, påvirke tarmmiljøet og styrke tarmvæggen. 6) Absorberede bakterielle metabolitter kan stimulere immunregulering.

multiproteinkomplekser kaldet "tight junctions". Tarmepitelcellernes primære rolle er at optage næringsstoffer fra tarmen og overføre dem til blodbanen. Derudover samarbejder tarmepitelcellerne også med immunsystemet i forhold til at skelne mellem harmløse og skadelige bakterier. På den måde udgør de en mekanisk og immunologisk barriere mellem kroppens indre miljø og udefra kommende fremmede elementer. En ubalance i tarmmikrobiotaen kan medføre ødelæggelse af "tight junction"-komplekset. Dette kan forårsage forøget tarmepitelpermeabilitet, hvor bakterier, allergener eller toksiske makromolekyler lettere kan passere. Med tiden kan dette medføre betændelse og potentielt skadelige immunologiske reaktioner [13].

HMOernes evne til at styrke tarmvæggen og fremme immunregulering er blevet påvist både at kunne være en direkte interaktion, men også indirekte via bakterier og deres metabolitter. Da HMOernes strukturer er sammenlignelige med strukturer på andre glykaner fundet i mennesket (e.g. på epitelceller og immunceller), giver dette mulighed for en direkte interaktion imellem HMOerne og humane celler. *In vitro* studier har vist, at HMOer tilsat Caco2 celler (humane tyktarmsceller; cellekulturmodel) sænker epitelpermeabiliteten [14]. Det er ligeledes vist, at HMOer kan binde til receptorer på dendritiske celler (immunceller, der kan optage komponenter fra tarm-lumen), og derved interagere direkte med immuncellen. Denne interaktion vil evt. kunne føre til inducering af signaler involveret i immunregulering [15].

Den indirekte effekt er blandt andet blevet undersøgt af Chichlowski et al. [16], der kunne konkludere, at bifidobakterier, der groede på HMOer, kunne stimulere højere ekspresion af "tight junctions" og det antiinflammatoriske cytokin IL-10 i Caco2 og tarmepitelceller. Denne effekt udeblev, hvis bifidobakterierne groede på laktose. Figur 1 illustrerer mekanismerne, hvor HMOer kan påvirke mennesket.

Fremtiden med HMOer

Indtil nu har HMOer kun været tilgængelig for spædbørn via modermælk. Men de positive effekter af HMOer behøver ikke længere kun at være forbeholdt spædbørn, da HMOer nu kan produceres i større mængder vha. bioteknologi. En ny strategi kunne være at anvende HMOer til både børn og voksne ved tilstande, hvor der er ubalance i tarmmikrobiotaen med reduceret antal af bifidobakterier og overvækst af ufavorable bakterier, såsom antibiotika-associeret diarré, irritabel tyktarm og inflammatoriske tarmsygdomme.

E-mail:

Louise Kristine Vignæs: louise.vignaes@glycom.com

Referencer

- Gill, S.R., et al., Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*, 2006. 312(5778): p. 1355-9.
- Kato, K., et al., Age-Related Changes in the Composition of Gut Bifidobacterium Species. *Curr Microbiol*, 2017. 74(8): p. 987-995.
- Arbolea, S., et al., Gut Bifidobacteria Populations in Human Health and Aging. *Front Microbiol*, 2016. 7: p. 1204.
- Donovan, S.M. and S.S. Comstock, Human Milk Oligosaccharides Influence Neonatal Mucosal and Systemic Immunity. *Ann Nutr Metab*, 2016. 69 Suppl 2: p. 42-51.
- Kunz, C., Historical aspects of human milk oligosaccharides. *Adv Nutr*, 2012. 3(3): p. 430S-9S.
- Vester Bøler, B.M., et al., In Vitro Fermentation Characteristics of Select Nondigestible Oligosaccharides by Infant Fecal Inocula. *J. Agricult. Food Chem.*, 2013. 61: p. 2109-2119.
- Marcobal, A. and J.L. Sonnenburg, Human milk oligosaccharide consumption by intestinal microbiota. *Clin Microbiol Infect*, 2012. 18 Suppl 4: p. 12-5.
- Elison, E., et al., Oral supplementation of healthy adults with 2'-fucosyllactose and lacto-N-neotetraose is well tolerated and shifts the intestinal microbiota. *British Journal of Nutrition* - accepted for publication, 2016.
- Puccio, G., et al., Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017. 64(4): p. 624-631.
- Sun, C.Q., et al., The effect of pH on the inhibition of bacterial growth by physiological concentrations of butyric acid: implications for neonates fed on suckled milk. *Chem Biol Interact*, 1998. 113(2): p. 117-31.
- Schwab, C., et al., Trophic Interactions of Infant Bifidobacteria and Eubacterium hallii during L-Fucose and Fucosyllactose Degradation. *Front Microbiol*, 2017. 8: p. 95.
- Canani, R.B., et al., Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol*, 2011. 17(12): p. 1519-28.
- Fava, F. and S. Danese, Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: friend of foe? *World J Gastroenterol*, 2011. 17(5): p. 557-66.
- Holscher, H.D., L. Bode, and K.A. Tappenden, Human Milk Oligosaccharides Influence Intestinal Epithelial Cell Maturation In Vitro. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017. 64(2): p. 296-301.
- Noll, A.J., et al., Human DC-SIGN binds specific human milk glycans. *Biochem J*, 2016. 473(10): p. 1343-53.
- Chichlowski, M., et al., Bifidobacteria isolated from infants and cultured on human milk oligosaccharides affect intestinal epithelial function. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012. 55(3): p. 321-7.