

Las células epiteliales mamarias de mujeres sintetizan ácidos grasos omega-3 y 6

Women's mammary epithelial cells synthesize omega-3 and 6 fatty acids

Imelda Cecilia Zarzoza-Mendoza^{1a}, Elizabeth Sosa-Castillo^{1b}, Mariela Bernabe-García^{1c}, Cristian Emmanuel Luna-Guzmán^{1d}, Maricela Morales-Marzana^{1e}, Jorge Maldonado-Hernández^{1f}, Maricela Rodríguez-Cruz^{1g}

Resumen

Introducción: la regulación metabólica para la síntesis de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPCL) omega-3 y omega-6 de la leche humana (LH) es poco conocida, esto debido a las limitaciones en la obtención de tejido mamario.

Objetivo: determinar si las células epiteliales del tejido mamario humano (CETMH) expresan enzimas que sintetizan AGPCL y analizar los cambios de esa expresión en los diferentes tipos de leche y su correlación con el porcentaje de AGPCL.

Material y métodos: en el calostro, leche de transición y leche madura de 6 mujeres, se analizó la composición de ácidos grasos mediante cromatografía de gases y la expresión del ARNm de las desaturasas $\Delta 5D$, $\Delta 6D$ y la elongasa *Elovl-5* mediante qPCR.

Resultados: las CETMH expresan el ARNm de $\Delta 5D$, $\Delta 6D$ y *Elovl-5* para la síntesis de AGPCL, dicha expresión aumenta 2.4, 2.7 y 2.9 veces, respectivamente, en la leche madura con respecto al calostro. El porcentaje de ácido linoleico y alfa-linolénico es igual en los tres tipos de leche, mientras que el porcentaje del ácido araquidónico y el del ácido docosahexaenoico disminuyeron 8% y 14%, respectivamente, en la leche madura respecto al calostro. La expresión de $\Delta 5D$ y $\Delta 6D$ correlacionó con el porcentaje de ácido araquidónico, y la expresión de $\Delta 6D$ y *Elovl-5* correlacionó con el porcentaje de ácido docosahexaenoico (ADH).

Conclusiones: las CETMH expresan las enzimas que sintetizan AGPCL y su expresión aumenta en la leche madura, para cubrir la demanda del recién nacido. Esto demuestra el papel de la glándula mamaria en la síntesis de AGPCL omega-3, como el ácido eicosapentaenoico y ADH indispensables para el desarrollo neuronal y de la retina del recién nacido.

Abstract

Background: The metabolic regulation for the synthesis of human milk (HM) long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAs) $\omega 3$ and $\omega 6$ is poorly known; it is due to the limitations in obtaining breast tissue.

Objective: To determine whether the epithelial cells of human breast tissue (ECHBT) express the enzymes that synthesize LC-PUFAs, and to analyze the expression changes in the different types of HM and its correlation with the percentage of LC-PUFAs.

Material and methods: In colostrum, transition and mature HM of 6 women, the fatty acid composition was analyzed by gas chromatography and the mRNA expression of the desaturases $\Delta 5D$, $\Delta 6D$ and elongase *Elovl-5* in the ECHBT was analyzed by qPCR.

Results: tissue express the mRNA of $\Delta 5D$, $\Delta 6D$ and *Elovl-5* for the synthesis of LC-PUFAs, this expression increases in mature milk with respect to colostrum. The percentage of linoleic and alpha-linolenic acid is the similar in the three types of milk, while that of arachidonic acid and docosahexaenoic acid decreased (8% and 14% respectively) in mature milk compared to colostrum. The mRNA of $\Delta 5D$ and $\Delta 6D$ correlated with the percentage of arachidonic acid, that of $\Delta 6D$ and *Elovl-5* correlated with the percentage of docosahexaenoic acid (DHA).

Conclusions: The ECHBT express the enzymes that synthesize LC-PUFAs and their expression increases in mature milk, to meet the demand of the newborn. This demonstrates the role of the mammary gland in the synthesis of LC-PUFAs $\omega 3$, such as eicosapentaenoic acid and DHA, essential for neuronal and retinal development of the newborn.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Unidad de Investigación Médica en Nutrición. Ciudad de México, México

ORCID: 0009-0008-4564-5044^a, 0000-0002-4904-988X^b, 0000-0001-9970-2077^c, 0009-0001-1333-8970^d, 0009-0000-3310-3565^e, 0000-0002-7592-7025^f, 0000-0001-8496-4023^g

Palabras clave

Leche Humana
Ácido Graso Desaturasas
Elongasas de Ácidos Grasos
Ácidos Grasos Omega-3
Expresión de Genes

Keywords


Milk, Human
Fatty Acid Desaturases
Fatty Acid Elongases
Fatty Acids, Omega-3
Gene Expression


Fecha de recibido: 01/07/2024

Fecha de aceptado: 30/08/2024

Comunicación con:

Maricela Rodríguez Cruz

 maricela.rodriguez.cruz@gmail.com

 55 5627 6944

Cómo citar este artículo: Zarzoza-Mendoza IC, Sosa-Castillo E, Bernabe-García M *et al.* Las células epiteliales mamarias de mujeres sintetizan ácidos grasos omega-3 y 6. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;63 Supl 1:e6310. doi: 10.5281/zenodo.14199863

Introducción

Los lípidos de la leche humana (LH), son una fuente crucial de energía para los lactantes, ya que aportan entre el 45-55% de la ingesta total,¹ cumpliendo con distintas funciones celulares, tanto estructurales como metabólicas.² Los triacilgliceroles representan, aproximadamente, el 90% del total de lípidos de la LH; están formados por una molécula de glicerol esterificada con tres moléculas de ácidos grasos y están presentes como glóbulos de grasa en la leche (GGL), producidos por las células alveolares de la glándula mamaria.³

Los ácidos grasos pueden ser saturados, monoinsaturados y poliinsaturados (AGPI). Los AGPI se clasifican en tres principales familias: omega-9, omega-6 y omega-3.⁴ Los AGPI, ácido linoleico (AL) y ácido alfa linoléico (α -AL) son esenciales ya que los humanos no pueden sintetizarlos y son precursores de AGPI de cadena larga (AGPCL), como el ácido araquidónico (AA), el ácido eicosapentaenoico (AEP) y el ácido docosahexaenoico (ADH).⁴

Los AGPCL tienen un papel fundamental en el desarrollo del lactante, pues promueven la morfogénesis cerebral al aportar fluidez a las membranas de las células que conforman las células del sistema nervioso central. También están involucrados en la respuesta inflamatoria, lo cual brinda protección inmunológica al lactante, además, participan en la formación de la retina, que está compuesta por células fotorreceptoras que contienen concentraciones elevadas de ADH que participa en la transmisión de las señales nerviosas en respuesta a los estímulos luminosos que recibe el lactante.⁵

Los triacilgliceroles de la LH provienen de la dieta materna o de la movilización desde las reservas corporales maternas; también pueden ser sintetizados *de novo* tanto en el hígado como en la glándula mamaria.⁴

Nuestras investigaciones han demostrado que, en la glándula mamaria, la síntesis de AGPCL está mediada por las enzimas desaturasas $\Delta 5D$ y $\Delta 6D$, que introducen dobles enlaces, y por las elongasas 2 y 5 (*Elovl-2* y *Elovl-5*), las cuales se han identificado en tejido mamario de ratas. La expresión de estas enzimas se regula por varios factores, como los lípidos de la dieta; a mayor concentración de lípidos de la dieta disminuye la expresión de la $\Delta 5D$ y $\Delta 6D$. También se encontró que, durante el embarazo y la lactancia, la expresión génica de $\Delta 6D$, $\Delta 5D$ y *Elovl-5* aumenta significativamente.^{6,7}

A pesar de la evidencia existente se conoce poco sobre los mecanismos de regulación de la síntesis de los AGPCL en la glándula mamaria humana, debido a las limitaciones

para la obtención de tejido mamario. Se ha demostrado la factibilidad de obtener ARNm total de células epiteliales o lactocitos presentes en los GGL.⁸ Esto permite explorar los mecanismos que se desencadenan en la glándula mamaria durante la lactancia para sintetizar los componentes de la leche materna y hacer frente a las demandas del lactante.⁹ El objetivo de este estudio fue determinar si las células epiteliales del tejido mamario humano (CETMH) expresan las enzimas que sintetizan AGPCL y analizar los cambios de dicha expresión en los diferentes tipos de leche y su correlación con el porcentaje de AGPCL.

Material y métodos

El diseño del estudio fue observacional, analítico, prospectivo y longitudinal. Se incluyeron 6 mujeres entre 18 y 35 años, lactantes, primigestas, que tuvieron un embarazo normo evolutivo a término, con producto único > 2.5 kg, atendidas en la Unidad de Medicina Familiar No.1 del IMSS, que no consumieron suplementos con AGPI y/o AGPCL durante el embarazo y que otorgaron su consentimiento informado por escrito. El proyecto fue registrado ante el Comité Local de Investigación en Salud con número R-2009-3603-25.

Obtención de muestras

Se obtuvieron 42 muestras de leche de 6 mujeres, es decir 7 muestras por cada participante. Las muestras de LH se recolectaron en recipientes estériles (15 mL) mediante una bomba eléctrica de grado hospitalario (Lactina®, Medela®, Suiza) en los días 3 a 6 posparto (calostro),^{10,11,12,13} en el día 14 (leche de transición)^{10,11} y entre los días 21 a 28 (leche madura)^{10,11,13} del mes 1. Posteriormente se tomó otra muestra en los meses 2, 3 y 4 posparto.

Separación de los glóbulos de grasa y extracción de ARN

Se separó la grasa de 13 mL de leche y se realizó la extracción de ARN siguiendo el protocolo de Maningat y colaboradores.⁹ El ARN obtenido se cuantificó a una longitud de onda de 260 nm y 280 nm en el espectrómetro Nanodrop (ND-1000 UV visible Thermo Scientific®). Posteriormente, para evaluar la integridad del ARNm total, se realizó una electroforesis en gel de agarosa al 1%, teñido con bromuro de etidio (10 mg/dL). Se mezcló 1 μ g/ μ L de ARN con 2 μ L de buffer TBE 1X y 2 μ L de solución de arrastre (azul de bromofenol-xilencianol y glicerol al 40%); se llevó a cabo a 90 voltios durante 60 minutos. Finalmente, el gel se observó en un transiluminador con luz ultravioleta a 260 nm.

Síntesis de cDNA y PCR punto final

La síntesis de cDNA se realizó utilizando la transcriptasa reversa MMLV, a partir de 2 µg de ARN, siguiendo la metodología descrita previamente.¹⁴ La expresión del ARNm de los genes de estudio se realizó mediante qPCR en tiempo real; se utilizaron *β-actina* y *ARP* como genes de referencia. El cDNA sintetizado se amplificó mediante la enzima DNA polimerasa del *kit* LightCycler Fast Start DNA MasterPLUS SYBR Green I (Roche, Indianápolis, IN) utilizando *primers* para los genes *Δ6D*, *Δ5D*, *Elovl5*, alfa lactoalbúmina (α-LA) y caseína 3 (CAS-3), estos dos últimos utilizados como control, debido a que son genes específicos del tejido mamario. La reacción se llevó a cabo en el equipo LightCycler 2.0 (Roche Molecular Biochemicals, Mannheim, Germany).

La amplificación se realizó en un volumen total de 20 µL conteniendo 2 µL de cDNA, 40 pmol de cada *primer* y 4 µL de MasterPLUS SYBR Green, que contiene la enzima polimerasa *Fast Start*, amortiguador para PCR, SYBR Green y MgCl₂ 3.5 mM en capilares de borosilicato de 20 µL. Para el análisis de la expresión se determinó el ciclo donde inicia el aumento de la fluorescencia, denominado punto de corte (Cp de *crossing point*) o ciclo de umbral (Ct de *cycle threshold*). Se identificó el Ct del gen de referencia para normalizar, y se calculó el valor de $\Delta\Delta Ct$ en unidades relativas, el resultado se reportó como $2^{-\Delta\Delta Ct}$, para lo cual se usó el software del instrumento LightCycler (Roche, Mannheim, Germany).

Análisis de composición de ácidos grasos de la leche materna

Las muestras de leche se incubaron a 37 °C durante 15-20 minutos y se homogeneizaron, se agregó 1 mL de leche a un tubo cónico de vidrio de 50 mL y se realizó la extracción de lípidos siguiendo el método modificado de Folch y colaboradores. Posteriormente, se llevó a cabo la metilación ácido-básica de los ácidos grasos.¹⁵

Se utilizó 1 µL para la cuantificación individual de los ácidos grasos mediante cromatografía de gases con detector de ionización de flama. La separación de los ésteres metílicos de los ácidos grasos se realizó en una columna BPX 70 (SGE, Germany) de 100 m de longitud. La identificación de los ácidos grasos se realizó comparando con los tiempos de retención de estándares de ácidos grasos comerciales.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó utilizando el programa SPSS ver. 25 (SPSS, In., Chicago, IL, USA). Las caracte-

rísticas demográficas se describen como media ± desviación estándar. La expresión del RNAm de los genes de estudio se expresa como unidades relativas y el contenido de ácidos grasos se describe como porcentaje del total de ácidos grasos identificados en las muestras de leche. Los resultados se muestran con medidas de tendencia central y de dispersión. Para determinar la distribución de los datos se realizó una prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, los datos tuvieron una distribución normal. Debido a que las unidades relativas de expresión de las desaturadas y elongadas mostraron una distribución normal, se compararon a lo largo del tiempo mediante una prueba ANOVA para mediciones repetidas y se aplicó la posprueba de Dunnett. Además, se aplicó la prueba de correlación de Pearson para evaluar la correlación entre la expresión de las desaturadas y la elongada *Elovl-5* con la composición de AGPCL. Se consideraron como variables independientes a las desaturadas y elongadas y como variables dependientes a los AGPCL; un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Las características antropométricas y demográficas de la población de estudio se muestran en el **cuadro I**. Los suplementos consumidos por las mujeres que participaron en el estudio fueron ácido fólico y hierro.

Al cuantificar la expresión de los transcritos de *Δ5D*, *Δ6D* y *Elovl-5*, se observó que la expresión de la desaturada *Δ5D* incrementó gradualmente durante los primeros cuatro meses de lactancia. En la semana 4, la expresión del transcrito fue 1.9 veces mayor en comparación con el calostro; mientras que en el mes 2 y 3 incrementó 2.3 veces en la leche madura comparada con la del calostro. El punto máximo de expresión de la *Δ5D*, fue en el mes 4, siendo 2.8 veces mayor con respecto al calostro (**figura 1A**). La expresión de la desaturada *Δ6D* incrementó significativamente hasta el mes 2, la máxima expresión del transcrito fue en el mes 3, siendo 2.7 veces mayor con respecto al calostro (**figura 1B**). La expresión de la elongada *Elovl-5* fue signifi-

Cuadro I Características demográficas y antropométricas de la población de estudio

Variable	Promedio ± DE
Edad (años)	28.4 ± 4.8
Talla (m)	1.52 ± 0.1
Peso pregestacional (kg)	58.8 ± 9.2
Peso al mes 4 posparto (kg)	54.6 ± 12.2
Semanas de gestación	39.8 ± 0.3

Los datos de la tabla se muestran como promedio ± DE

cativa hasta el mes 3 de lactancia, alcanzando la máxima expresión, 2.9 veces mayor que la observada en el calostro (figura 1C).

Por otra parte, el porcentaje de los AGPCL AL y α -ALN, que son precursores de los AGPCL, no cambió en el transcurso de la lactancia. Por lo contrario, la proporción de AA disminuyó un 3% en la leche de transición y 8% en la leche madura con respecto al calostro, y la proporción de ADH disminuyó 6% en la leche de transición y 14% en la leche madura en comparación con el calostro. La proporción de AEP se mantuvo constante durante los primeros cuatro meses de lactancia (figura 2).

Al analizar las correlaciones entre las unidades relativas de expresión de los transcritos que codifican para las enzimas que sintetizan los AGPCL con el porcentaje de estos en la LH, se encontró que el porcentaje de AEP correlacionó con la expresión de la *Elovl-5* ($r = -0.890, p < 0.05$) y de la $\Delta 6D$ ($r = 0.928, p < 0.05$) en el mes 2 y 3, respectivamente. Igual-

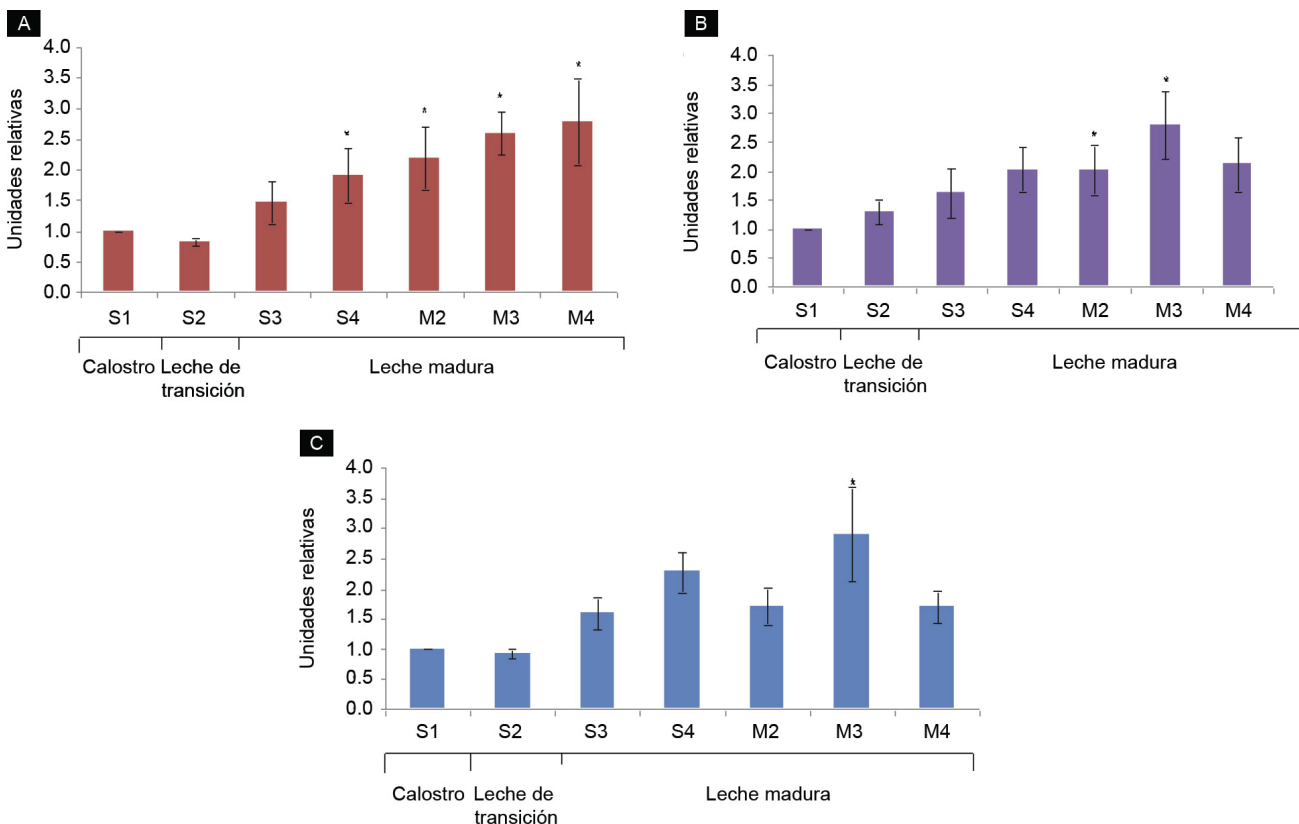
mente, la cantidad de DHA correlacionó con la expresión de la $\Delta 6D$ ($r = -1.000, p < 0.05$) y *Elovl-5* ($r = -0.983, p < 0.05$). Además, el porcentaje del AA correlacionó con la expresión de la $\Delta 5D$ ($r = 0.869, p < 0.05$) y de la $\Delta 6D$ ($r = 0.933, p < 0.05$) en la semana 2 y 4 correspondientemente.

Finalmente, al analizar la expresión de los genes α -LA y CAS-3 se observó que a partir de la semana 2 la expresión del ARNm de la α -LA incrementó significativamente y su máxima expresión fue 4.7 veces mayor en la leche madura (semana 3) en comparación con el calostro. También, la expresión del ARNm de la CAS-3 aumentó significativamente a partir de la semana 2, presentando en este periodo su máxima expresión, la cual fue 4.2 veces mayor con respecto al calostro (figura 3).

Discusión

Los resultados de esta investigación demuestran que

Figura 1 Expresión del ARNm de la $\Delta 5D$, $\Delta 6D$ y *Elovl-5* en calostro, leche de transición y leche madura humana

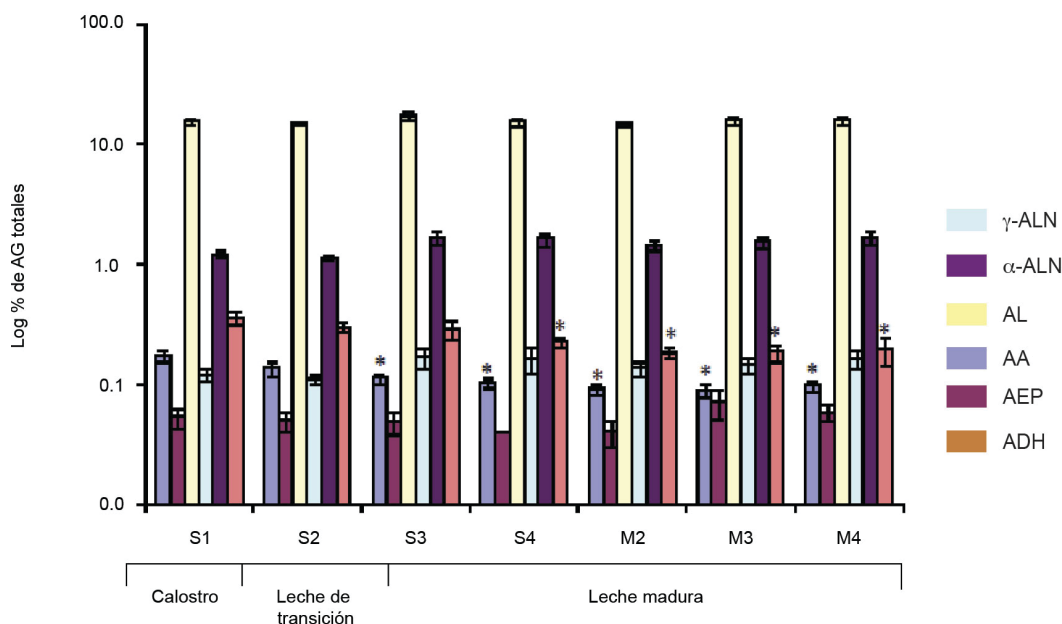


La figura representa los niveles de expresión del ARNm de la A) $\Delta 5D$, B) $\Delta 6D$ y C) *Elovl-5* en el calostro, leche de transición y leche madura. Los datos se muestran como media (\pm DE). Se realizó una prueba de ANOVA para mediciones repetidas, con posprueba de Dunnett

* $p < 0.05$

S: semanas; M: mes

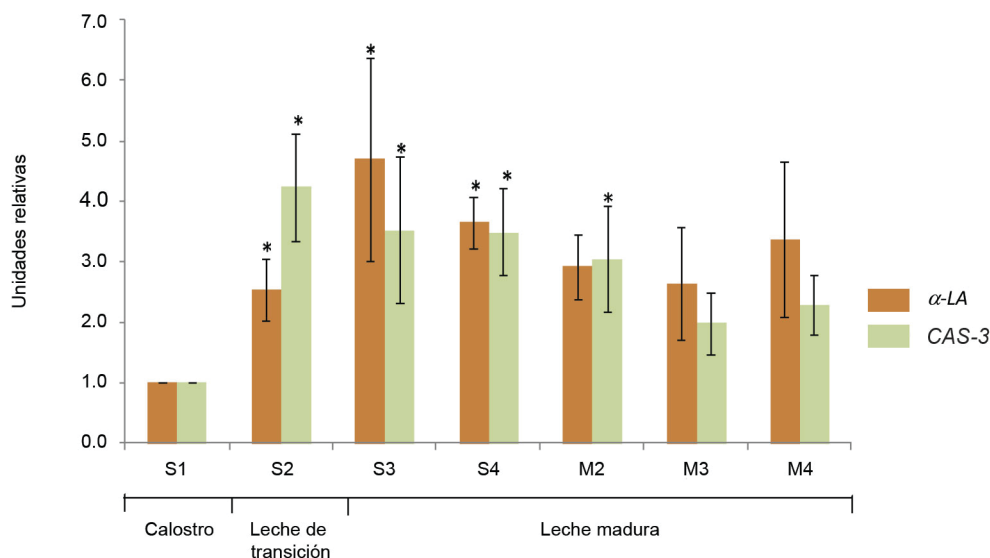
Figura 2 Composición de AGPI y AGPCL en calostro, leche de transición y leche madura humana



La figura representa la composición de AGPI y AGPCL en el calostro, leche de transición y leche madura. Los datos se muestran como media (\pm DE) del porcentaje total de los ácidos grasos. Se realizó una prueba de ANOVA para mediciones repetidas, con posprueba de Dunnet $*p < 0.05$

S: semanas; M: mes; AL: ácido linoleico; AA: ácido araquidónico; α-ALN: ácido alfa-linolénico; γ-ALN: ácido gamma-linolénico; AEP: ácido eicosapentaenoico; ADH: ácido docosahexaenoico; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; AGPCL: AGPI de cadena larga

Figura 3 Expresión del ARNm de la α-LA y CAS-3 en los GGL de calostro, leche de transición y leche madura humana



La figura representa los niveles de expresión del RNAm de α-LA y CAS-3 en los glóbulos de grasa del calostro, leche de transición y leche madura. Los datos se muestran como media (\pm DE). Se realizó una prueba de ANOVA para mediciones repetidas, con posprueba de Dunnet $*p < 0.05$

S: semanas; M: mes; GGL: glóbulos de grasa en la leche; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; AGPCL: AGPI de cadena larga; α-LA: alfa lactoalbúmina; CAS-3: caseína 3

las CETMH expresan el ARNm de las enzimas $\Delta 5D$, $\Delta 6D$ y *Elovl-5*. Estudios previos realizados tanto en modelos murinos como humanos reportaron que el hígado es el órgano principal de síntesis y actividad enzimática de las desaturasas y elongasas.¹⁶ El gen que codifica para la $\Delta 5D$ y $\Delta 6D$ se expresa en tejidos extrahepáticos de humanos y ratas. La cantidad del ARNm para ambas desaturasas, tanto en el pulmón como en el corazón, es comparable al que se presenta en el hígado. Con respecto a las elongasas, se reportó que los transcritos de estas enzimas también se expresan en el hígado, pulmón, cerebro, tejido adiposo café, riñón, piel y corazón de ratas.¹⁶

La identificación del transcrito de las desaturasas y elongasas en tejidos extrahepáticos sugiere que además del hígado, probablemente, otros órganos tienen la capacidad de sintetizar AGPCL. Entre estos órganos está la glándula mamaria, tal y como lo demostró por primera vez nuestro grupo de investigación en el 2006. En ese estudio se reportó la presencia de las enzimas $\Delta 5D$ y $\Delta 6D$ en tejido mamario de un modelo murino y se observó que la dieta regula la expresión de ambas enzimas.⁶ Posteriormente, en otro trabajo de nuestro grupo, se encontró que la expresión de las desaturasas $\Delta 5D$ y $\Delta 6D$ en el tejido mamario de ratas incrementó durante la última etapa del embarazo y durante la lactancia; mientras que la transcripción de la elongasa *Elovl-5* aumentó únicamente durante la lactancia, en consecuencia, se encontró un mayor contenido de AGPCL en el tejido mamario de las ratas lactantes.⁷

En el presente estudio, observamos que el perfil de expresión de las enzimas $\Delta 5D$, $\Delta 6D$ y *Elovl-5* varía dependiendo de la etapa de lactancia, alcanzando la máxima expresión a partir del primer mes de lactancia, lo cual corresponde con lo que se reportó previamente.^{6,7} A partir de estos hallazgos, podemos hipotetizar que el aumento en la expresión de las desaturasas y la elongasa *Elovl-5* durante la secreción de leche madura podría ser un mecanismo de adaptación del organismo materno para aumentar la síntesis de AGPCL y secretarlos en la leche para cubrir las demandas requeridas para el desarrollo del lactante.

Se ha descrito que durante la lactancia aumenta la lipogénesis debido a la demanda alta de lípidos durante este periodo, desde el 2% en el calostro hasta el 4% en la leche madura.^{17,18} En este estudio no encontramos cambios en el porcentaje del AL y α -ALN, a pesar de que ambos ácidos grasos son precursores de los AGPCL, los cuales son esenciales para las distintas funciones, como la síntesis de prostaglandinas, hormonas del crecimiento y la biosíntesis de los componentes de la membrana.^{4,5} El AL y α -ALN se obtienen directamente de la dieta materna, pero si las mujeres consumen una dieta deficiente en AGPI durante la lactancia, las reservas corporales de la madre son movili-

zadas para utilizarse como fuente de AGPI y AGPCL. Esto está sustentado por los resultados de un estudio previo de nuestro grupo de trabajo, en el cual se encontró que cuando existe una dieta deficiente de AGPI o AGPCL ocurren adaptaciones maternas que incluyen una mayor síntesis endógena de AA, una elevada absorción de LA en la glándula mamaria y una síntesis mayor de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga. Lo anterior sugiere que la glándula mamaria y el hígado participan juntos en la síntesis de AA para secretarlos en la leche cuando este ácido graso no se proporciona en la dieta.¹⁹ Por lo tanto, la cantidad constante de AL y α -ALN de la leche materna que observamos en este estudio podría sugerir que durante la lactancia ocurren distintas adaptaciones metabólicas, tanto para movilizar los AA desde las reservas corporales maternas como para favorecer su incorporación en el tejido mamario.

Por otra parte, observamos que el porcentaje de los AGPCL AA y ADH disminuyó conforme transcurrió la lactancia y que la expresión de los transcritos de $\Delta 5D$ y $\Delta 6D$ correlaciona con el porcentaje de AA y AEP. Estos resultados sugieren que, conforme transcurre la lactancia, los AGPCL regulan la expresión de las desaturasas y elongasas a través de un mecanismo de retroalimentación, en el cual una baja concentración de AGPCL podría activar las enzimas que los sintetizan, este mecanismo es modulado por el gen de transcripción maestro, *Sterol Regulatory Element-Binding-Protein (SREBP-1c)* lo cual ya se demostró en el modelo murino.^{6,20} Sin embargo, se requieren más estudios para confirmar si este mecanismo también se lleva a cabo en el humano.

Finalmente, para confirmar que el ARN que se extrajo proviene de células epiteliales mamarias, se analizaron los transcritos que codifican las proteínas α -LA y CAS-3, lo que permitió demostrar que el ARN total que se purificó proviene de dichas células. En un estudio previo se reportó que el ARNm de α -LA y CAS-3 representan el 45% del ARN total de la leche madura.²¹ Se sabe que la α -LA es una de las proteínas de la LH que se encuentra en mayor porcentaje (20-25% del total de proteínas) y tanto la α -LA como la CAS-3 únicamente son sintetizadas por los lactocitos.²²

Nuestros resultados muestran que conforme transcurre la lactancia aumenta la expresión de la α -LA; esta proteína tiene un papel importante en la síntesis de lactosa, ya que forma parte del complejo enzimático de la lactosa sintetasa, facilitando así la producción y secreción de leche durante la lactancia, etapa en la cual incrementan los requerimientos del recién nacido. Se ha reportado que la α -LA facilita la absorción intestinal de minerales y aminoácidos esenciales para el crecimiento infantil y participa en el establecimiento de la microbiota intestinal.²³

De manera similar, la expresión de CAS-3 aumentó conforme transcurría la lactancia; estudios previos han reportado la importancia de la CAS-3 también conocida como caseína kappa en diversos procesos fisiológicos. Ward *et al.* reportaron que en el intestino la proteína CAS-3 ingerida se divide en dos péptidos, uno insoluble (caseína kappa) y un glicopéptido hidrofílico soluble (caseinomacropéptido), el cual aumenta la eficiencia del proceso de digestión, previene al neonato de hipersensibilidad a las proteínas que ingiere, y participa en la inhibición de patógenos gástricos y en el establecimiento de la microbiota intestinal.²⁴

Conclusión: En este estudio se identificaron los transcritos de las enzimas $\Delta 5D$, $\Delta 6D$ y *Elovl-5* que participan en la síntesis de los AGPCL en las CTEMH de la leche humana. Se encontró que durante la secreción de leche madura aumenta la expresión de estas enzimas, con la finalidad de cubrir la demanda de AGPCL para el recién nacido. A partir de estos resultados se puede comprobar que la glándula mamaria tiene un papel fundamental en la síntesis de los AGPCL como el AA, AEP y ADH para hacer frente a las demandas del lactante.

Limitaciones del estudio

La principal limitación de este trabajo es que se realizó en un número pequeño de mujeres. Otra limitante fue que no se evaluó el impacto de la dieta materna sobre la concentración de los AGPI y AGPCL en la LH.

Agradecimientos

Los autores agradecen al personal médico del Servicio de Medicina Familiar No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México, por apoyar en la inclusión de las participantes para esta investigación. Así como a las mujeres que participaron en este estudio.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- McManaman JL, Martin-Carli JF, Monks J. Human milk lipids: an overview. *Human Milk*. 2021;91:102. doi: 10.1016/B978-0-12-815350-5.00004-8
- Ojo-Okunola A, Cacciatore S, Nicol MP, et al. The determinants of the human milk metabolome and its role in infant health. *Metabolites*. 2020;10(2):77. doi: 10.3390/metabo10020077
- Thum C, Wall C, Day L, et al. Changes in human milk fat globule composition throughout lactation: A review. *Front Nutr*. 2022;9. doi: 10.3389/fnut.2022.835856
- Bobiński R, Bobińska J. Fatty acids of human milk—a review. *Int J Vitam Nutr Res*. 2022;92(3-4):280-291. doi: 10.1024/0300-9831/a000651
- Giuffrida F, Fleith M, Goyer A, et al. Human milk fatty acid composition and its association with maternal blood and adipose tissue fatty acid content in a cohort of women from Europe. *Eur J Nutr*. 2022;61:2167-2182. doi: 10.1007/s00394-021-02788-6
- Rodríguez-Cruz M, Tovar AR, Palacios-González B, et al. Synthesis of long-chain polyunsaturated fatty acids in lactating mammary gland: role of Delta5 and Delta6 desaturases, SREBP-1, PPARalpha, and PGC-1. *J Lipid Res*. 2006;47(3):553-560. doi: 10.1194/jlr.M500407-JLR200
- Rodríguez-Cruz M, Sánchez R, Sánchez A., et al. Participation of mammary gland in long-chain polyunsaturated fatty acid synthesis during pregnancy and lactation in rats. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2011;1811(4):284-293. doi: 10.1016/j.bbalip.2011.01.007
- Muthusamy D. Milk fat globular membrane: composition, structure, isolation, technological significance and health benefits. Current issues and advances in the dairy industry. *IntechOpen*; 2023. doi: 10.5772/intechopen.106926
- Maningat PD, Sen P, Sunehag AL, et al. Regulation of gene expression in human mammary epithelium: effect of breast pumping. *J Endocrinol*. 2007;195(3):503-511. doi: 10.1677/JOE-07-0394
- Shah R, Sabir S, Alhawaj AF. *Physiology, breast milk*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- Zhang Y, Zhang X, Mi L, et al. Comparative proteomic analysis of proteins in breast milk during different lactation periods. *Nutrients*. 2022;14(17):3648. doi: 10.3390/nu14173648
- Wu F, Zhi X, Xu R, et al. Exploration of microRNA profiles in human colostrum. *Ann Transl Med*. 2020;8(18):1170-1170. doi: 10.21037/atm-20-5709
- Munblit D, Treneva M, Peroni D, et al. Colostrum and mature human milk of women from London, Moscow, and Verona: Determinants of immune composition. *Nutrients*. 2016;8(11):695. doi: 10.3390/nu8110695
- Badillo-Suárez PA, Rodríguez-Cruz M, Villa-Morales J, et al. Influence of maternal body fat on levels of insulin, insulin-like growth factor-1, and obestatin. *J Hum Lact*. 2022;38(4):619-632. doi: 10.1177/08903344221112946
- Rodríguez-Cruz M, Atilano-Miguel S, Barbosa-Cortes L, et al. Evidence of muscle loss delay and improvement of hyperinsulinemia and insulin resistance in Duchenne muscular dystrophy supplemented with omega-3 fatty acids: A randomized study. *Clin Nutr*. 2019;38(5):2087-2097. doi: 10.1016/j.clnu.2018.10.017
- Lucas MO, Miyazaki M, Bond LM, et al. Fatty acid desaturation and elongation in mammals. *Biochem Lip, Lipoproteins and Membranes*. 2021;201:12. doi: 10.1016/B978-0-12-824048-9.00014-6
- Sadovnikova, A., Wysolmerski, J. J., & Hovey, R. C. The onset and maintenance of human lactation and its endocrine regulation. In *Maternal-Fetal and Neonatal Endocrinology*.

2020. pp. 189-20. Academic Press. doi: 10.1016/B978-0-12-814823-5.00014-3
18. Contreras GA, Strieder-Barboza C, De Koster J. Symposium review: modulating adipose tissue lipolysis and remodeling to improve immune function during the transition period and early lactation of dairy cows. *J Dairy Sci.* 2018;101(3):2737-2752. doi: 10.3168/jds.2017-13340
 19. Rodríguez-Cruz M, Sánchez R, Bernabe-García M, et al. Effect of dietary levels of corn oil on maternal arachidonic acid synthesis and fatty acid composition in lactating rats. *Nutrition.* 2009;25(2):209-15. doi: 10.1016/j.nut.2008.07.022
 20. Li Y, Zhao J, Dong Y, et al. Sp1 is involved in vertebrate LC-PUFA biosynthesis by upregulating the expression of liver desaturase and elongase genes. *International J Mol Sciences.* 2019; 20(20):5066. doi: 10.3390/ijms20205066
 21. Farhadian M, Rafat SA, Panahi B, et al. Weighted gene co-expression network analysis identifies modules and functionally enriched pathways in the lactation process. *Scientific Reports.* 2021;11(1):2367. doi: 10.1038/s41598-021-81888-z
 22. Zhang J, Zhao A, Lai S, et al. Longitudinal changes in the concentration of major human milk proteins in the first six months of lactation and their effects on infant growth. *Nutrients.* 2021;13(5):1476. doi: 10.3390/nu13051476
 23. Xi M, Liang D, Yan Y, et al. Functional proteins in breast milk and their correlation with the development of the infant gut microbiota: a study of mother-infant pairs. *Front Microbiol.* 2023; 14:1239501. doi:10.3389/fmicb.2023.1239501
 24. Manguy J, Shields DC. Implications of kappa-casein evolutionary diversity for the self-assembly and aggregation of casein micelles. *Royal Society Open Science.* 2019;6(10):190939. doi: 10.1098/rsos.190939