

Revisión



Citar este artículo: Moore RE, Townsend SD. 2019 Temporal development of the infant gut microbiome. *Open Biol.* **9**: 190128. <http://dx.doi.org/10.1098/rsob.190128>

Recibido: 10 de junio de 2019  
Aceptado: 15 de agosto de 2019

Área de estudio:  
bioquímica

Palabras clave:  
oligosacáridos de leche humana, bacterias, microbioma, flora intestinal

Correspondencia para el autor:  
Steven D. Townsend  
e-mail: [steven.d.townsend@vanderbilt.edu](mailto:steven.d.townsend@vanderbilt.edu)

# Desarrollo temporal del microbioma intestinal infantil

Rebecca E. Moore y Steven D. Townsend

Departamento de Química, Universidad de Vanderbilt, Nashville, TN 37235, EE. UU.  
SDT, 0000-0001-5362-7235

La mayoría de los organismos que habitan el cuerpo humano residen en el intestino. Dado que los bebés nacen con un sistema inmunológico inmaduro, dependen de un proceso de colonización microbiana altamente sincronizado para garantizar que los microbios correctos estén presentes para una función y desarrollo inmunitarios óptimos. En un microbioma equilibrado, las especies simbióticas y comensales superan a los patógenos por los recursos. También proporcionan una barrera protectora contra señales químicas y metabolitos tóxicos. En esta revisión dirigida, describiremos los factores que influyen en el desarrollo temporal del microbioma infantil, incluido el modo de parto y la edad gestacional al nacer, las infusiones de antibióticos perinatales maternos e infantiles y el método de alimentación: lactancia materna versus alimentación con fórmula. Terminaremos discutiendo las presiones ambientales más amplias y el contacto íntimo temprano, particularmente entre la madre y el niño, ya que desempeñan un papel fundamental en la adquisición temprana de microbios y la sucesión comunitaria en el bebé.

## 1. Introducción

La relación entre un ser humano y su microbioma es una simbiosis mutualista en la que el huésped humano proporciona nutrición y protección a la comunidad microbiana [1]. A su vez, la población microbiana ayuda con funciones esenciales, como ayudar en el desarrollo del sistema inmunológico y proporcionar defensa contra la infección entérica [2]. La disbiosis, o desequilibrio microbiano, está relacionada con una serie de enfermedades en los lactantes, como el asma, la enfermedad de Crohn, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la enterocolitis necrotizante y la diabetes tipo 1 (DT1) [3-7]. Si bien los microbios residentes de la flora hospedadora están razonablemente bien caracterizados, los mecanismos y el momento de la inoculación son poco estudiados. Para los propósitos de esta revisión, dividimos el desarrollo del microbioma en tres etapas (figura 1).

El periodo *in utero* (o la etapa prenatal) es el menos comprendido del desarrollo microbiano [8]. La idea de que el útero es estéril y, en consecuencia, que el microbioma de un recién nacido se siembra por primera vez al nacer es el dogma aceptado. Sin embargo, constantemente surgen estudios que sugieren que existen comunidades microbianas en la placenta, el líquido amniótico y el meconio [9]. En consecuencia, la siembra intrauterina es una posibilidad intrigante. Por ejemplo, se cree que la placenta alberga una amplia gama de microbios, muchos de los cuales se originan en la boca [10]. Por lo tanto, si los niños están expuestos a la flora placentaria en el útero, se puede comprender fácilmente por qué la salud bucal prenatal materna es tan importante.

La siguiente etapa del desarrollo de la flora es el parto (o trabajo de parto y parto). Debido a la cultura pop, la parte más famosa de este proceso es la amniorrexis (es decir, rotura de membranas o rotura de agua). Tras la rotura del saco amniótico, se pierde la esterilidad. A medida que el bebé desciende por el canal del parto, experimenta su primera ola de inoculación microbiana a través de la flora vaginal [11]. Estos microbios desoxigenan el intestino y preparan el escenario para un crecimiento y desarrollo correctos. Como caracterizamos a continuación, el modo de administración afecta drásticamente la colonización microbiana. Los bebés que nacen por cesárea (CS) experimentan una inoculación microbiana alterada y menos beneficiosa [12]. Este cambio en el modo de administración puede explicar en última instancia por qué la cesárea se asocia con una serie de problemas de salud a largo plazo.

© 2019 Los Autores. Publicado por la Royal Society bajo los términos de la licencia de atribución Creative Commons <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, que permite el uso sin restricciones, siempre que se acredite el autor y la fuente originales.



Figura 1. Etapas y factores asociados que modulan el microbioma temprano en la vida.

Después del parto, la comunidad microbiana del bebé experimenta cambios rápidos. Durante la infancia y la etapa posnatal, el contacto piel con piel transfiere valiosos microorganismos cutáneos al bebé [13]. Varios de estos organismos poseen propiedades antimicrobianas que defienden contra los patógenos. Si bien la piel humana es un valioso inoculador del recién nacido, la fuente más poderosa y abrumadora de microbios llega a través de la leche materna [14,15]. Debido a sus beneficios para la salud, la Academia Estadounidense de Pediatría y la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomiendan la lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses de vida. Además de ayudar a un niño a lograr un crecimiento y desarrollo óptimos, una consecuencia principal de la lactancia materna exclusiva y constante es la proliferación de microbios intestinales simbióticos y comensales. Los oligosacáridos complejos de la leche, que son exclusivos de la leche de primates, funcionan como prebióticos (para proporcionar una ventaja de crecimiento selectivo para los simbioses sobre los patógenos) [16-18], agentes antimicrobianos antiadherentes (que se unen selectivamente a los patógenos) [19], y antimicrobianos y compuestos que forman una película antimicrobiana (que son bacteriostáticos contra patógenos seleccionados) [20-25].

A medida que se introducen alimentos sólidos en la dieta, el microbioma comienza el proceso de evolución desde un ambiente simple que es rico en *Bifidobacterias* (microbios que metabolizan los oligosacáridos de la leche humana) a una flora diversa rica en especies como *Bacteroides* que metabolizan los almidones presentes en una dieta más compleja. Si bien la introducción de alimentos sólidos inicia cambios en la comunidad microbiana, es la terminación gradual de la lactancia lo que tiene el efecto más profundo. Por lo tanto, cuando se inicia el destete, el intestino de un niño pequeño comienza un proceso de maduración que conduce a una flora adulta diversa.

Está claro que las comunidades microbianas estables se establecen mediante cambios dinámicos durante la infancia. Esta revisión tiene como objetivo caracterizar esos cambios a nivel molecular y microbiano, para proporcionar información sobre el desarrollo temprano del microbioma.

## 2. Desarrollo prenatal de la microbioma infantil

El proceso de colonización microbiana durante la vida temprana es significativo, ya que este marco de tiempo es fundamental para corregir el desarrollo inmunológico y fisiológico.

Dada la importancia de las comunidades microbianas comensales y simbióticas para el desarrollo de su anfitrión, se han desarrollado varios mecanismos para facilitar su transmisión estructurada. La inoculación microbiana está bien establecida en una serie de simbiosis huésped-microorganismo, donde varía desde la transmisión vertical desde la madre hasta la transmisión horizontal desde todas las demás fuentes [26]. En contraste con estos modelos bien definidos de simbiosis, los mecanismos que impulsan la siembra de floras más complejas en y sobre el cuerpo humano son poco conocidos. Dada la importancia de la microbiota para la salud y el desarrollo humanos adecuados, es esencial que caractericemos con precisión la fuente de los microorganismos, el momento de la colonización y los factores endógenos y exógenos que gobiernan estos procesos.

El dogma actual es que el feto se desarrolla en un entorno estéril [9]. Según el paradigma del útero estéril, las bacterias se adquieren tanto verticalmente (de la madre) como horizontalmente (de la comunidad) durante y después del nacimiento. Sin embargo, el grado de esterilidad uterina y la posibilidad de una comunidad microbiana en el útero son muy controvertidos. Según la hipótesis de la colonización intrauterina, la colonización microbiana del intestino humano comienza antes del nacimiento. Sin embargo, no hay estudios realizados rigurosamente para apoyar esta hipótesis y desafiar el paradigma del útero estéril. Los hallazgos recientes que sugieren que la colonización en el útero depende en gran medida de la PCR y la secuenciación de próxima generación [27, 28]. Si bien es convincente, cada una de estas técnicas carece del límite de detección requerido para estudiar las poblaciones bacterianas presentes en pequeñas cantidades. En consecuencia, según los datos disponibles, la primera inoculación microbiana de un ser humano ocurre durante el trabajo de parto y el parto. Muchos de estos microbios se han caracterizado y cuantificado en el posparto, vea a continuación. Los primeros colonizadores son especies adventicias de la flora vaginal que normalmente penetran en el sistema digestivo a través de la boca del bebé. La naturaleza de los microbios presentes está relacionada con la salud de la madre. Por lo tanto, las condiciones que se encuentran durante el embarazo o el trabajo de parto y el parto influirán en los microbios que primero colonizan al niño.

### 2.1 Infusiones antibióticas maternas o neonatales

Durante el último siglo, los antibióticos han demostrado tener un gran éxito en el tratamiento de infecciones bacterianas. Sin embargo, también son conocidos contribuyentes a la disbiosis del microbioma. Sorprendentemente, aunque los antibióticos son algunos de los medicamentos que se recetan con mayor frecuencia a los niños, existen pocos estudios que detallen sus efectos a largo plazo sobre la

flora en desarrollo. Esto es negligente cuando se considera que varios países, incluido Estados Unidos, exigen que los niños reciban profilaxis antibiótica inmediatamente después del nacimiento. Además, en los países occidentales, aproximadamente el 50 % de las mujeres están expuestas a un antibiótico durante el trabajo de parto y el parto. Por ejemplo, el uso de antibióticos durante el embarazo es estándar durante la cesárea o el parto vaginal asistido. Antes del procedimiento, la madre recibe una profilaxis antibiótica intraparto (PAI) para ayudar a reducir el riesgo de infecciones relacionadas con el SC, como endometritis, infecciones del tracto urinario e infecciones del sitio quirúrgico [29]. Si bien los antibióticos pueden administrarse después de pinzar el cordón umbilical para reducir la transmisión al recién nacido, la OMS recomienda la administración preoperatoria para reducir el riesgo de infecciones maternas post-cesárea [30].

Las madres que planean tener un parto vaginal no requieren la administración de antibióticos, con la excepción de aquellas que dan positivo para estreptococo del grupo B (GBS) [31]. El GBS es una bacteria grampositiva presente en el tracto GI y el tracto genital del 20-30 % de las mujeres embarazadas en el momento del parto [32]. El cincuenta por ciento de todas las mujeres embarazadas serán portadoras de GBS en algún momento durante el transcurso de su embarazo. Si bien las mujeres embarazadas sanas suelen ser asintomáticas, las infecciones por EGB en fetos o lactantes son perjudiciales [33]. El SGB está asociado con el nacimiento prematuro y la mortalidad infantil, y es una de las principales causas de sepsis, neumonía, meningitis y bacteriemia [33, 34]. Además, existe una correlación entre la línea de tiempo de la administración de antibióticos antes del parto vaginal y la composición del microbioma del lactante, con una disminución de *Bifidobacterium* y un aumento de *Clostridium* [35].

El microbioma de los bebés nacidos con CS es consistente con los bebés cuyas madres fueron tratadas con IAP. La diversidad general del intestino neonatal es mucho menor. Típicamente, hay niveles reducidos de *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, mientras que hay niveles elevados de *Proteobacteria*, *Firmicutes* y *Enterococcus spp.* [35–37]. La administración de IAP se ha relacionado con un riesgo elevado de desarrollar una serie de enfermedades y afecciones en el niño, como asma, alergias y obesidad. Sin embargo, estos estudios no son todos concluyentes sobre si se pueden relacionar por completo con el uso de antibióticos maternos [31,35].

Si bien no se dispone de estudios longitudinales, lo que se sabe es que el uso de antibióticos durante el parto se asocia con una disminución de la diversidad bacteriana en las primeras heces del recién nacido y una supuesta menor abundancia de lactobacilos y bifidobacterias en el intestino. Se han observado asociaciones similares después de la administración de antibióticos al recién nacido directamente después del alumbramiento. No se dispone de estudios que caractericen el efecto de los antibióticos prenatales en el microbioma del recién nacido. Además, se necesitan más datos que examinen los efectos potenciales del uso de antibióticos perinatales en la salud de un bebé a corto y largo plazo.

### 3. Desarrollo de la microbioma infantil durante el parto

El parto por cesárea es un procedimiento quirúrgico necesario cuando el parto vaginal natural pone en riesgo a la madre o al bebé debido a complicaciones durante el embarazo o el parto. La OMS recomienda que la tasa de CS esté entre el 10 % y el 15 %; sin embargo, la tasa de partos por cesárea va en aumento, especialmente en los países desarrollados [38,39].

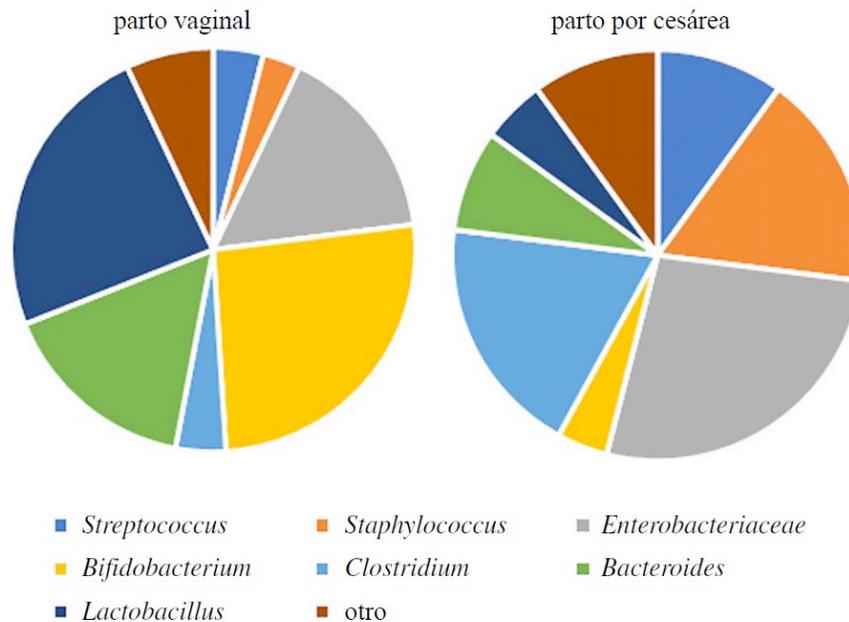
A pesar de los riesgos potenciales involucrados tanto para la madre como para el niño, según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), el 32 % de todos los partos en los Estados Unidos son por cesárea [38, 40]. Hay varios factores involucrados al tomar la decisión de realizar una CS con consideración adicional hecha para CS electiva. Las condiciones de embarazo de alto riesgo que conducen a la cesárea incluyen edad materna mayor, obesidad, afecciones preexistentes como diabetes, trastornos sanguíneos e hipertensión arterial y otros factores como gestación múltiple, defectos de nacimiento o preeclampsia [41, 42]. Los partos vaginales planificados pueden llevar a un parto por cesárea debido a complicaciones que surgen durante el trabajo de parto, lo que requiere cesárea de emergencia. Las razones más comunes para realizar una cesárea de emergencia son la desproporción cefalopélvica (DPC), la inducción fallida, la macrosomía y la frecuencia cardíaca fetal no tranquilizadora (FCNF) [43].

Aparte de las numerosas complicaciones que pueden surgir de la cesárea, el modo de parto es uno de los principales contribuyentes a la alteración del microbioma del bebé; otros factores que contribuyen son el uso de antibióticos maternos y la alimentación con fórmula [35]. El desarrollo de la microbiota del neonato para los bebés que nacen por vía vaginal es bastante diferente al de los bebés nacidos por CS. El bebé está expuesto a una gran cantidad de microbios bacterianos a través del contacto con microbios vaginales, fecales y cutáneos después del parto (figura 2) [44, 45]. El paso a través del canal de parto proporciona al recién nacido una microbiota similar a la vagina de la madre, mientras que la microbiota de los bebés con CS se asemeja a la piel de la madre y a los microbios ambientales [45].

En términos generales, después del nacimiento, los bebés nacidos por CS presentan una menor colonización de *Bacteroides*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, con una mayor abundancia de *Clostridium difficile* y microorganismos comunes asociados con la piel como *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Propionibacterium* [35, 45, 46]. Hay una zona gris con las diferencias entre la cesárea de emergencia y la planificada, lo que significa que el inicio del trabajo de parto o la rotura de la membrana pueden alterar significativamente la microbiota [46]. La composición microbiana se inclina hacia la de los que nacieron por vía vaginal. Si bien no hay una respuesta clara sobre cuánto tiempo después del nacimiento el modo de parto afecta la microbiota del niño, las diferencias más significativas se encuentran hasta 1 año después del nacimiento [47].

Después de la primera semana de vida y hasta el mes de edad, los bebés nacidos por CS mostraron consistentemente niveles significativamente más bajos de *Bifidobacterium* y niveles más altos de *Klebsiella*, *Haemophilus* y *Veillonella* [48,49]. Durante el mismo período, los bebés nacidos por vía vaginal mostraron una mayor abundancia de *Bacteroides* [49]. Después de los primeros 30 días y hasta 90 días después del nacimiento, la diversidad de especies entre los modos de parto no es tan significativa; sin embargo, varios estudios señalan que estas diferencias aún se detectan. Las especies de *Lactobacilos* y *Bifidobacterias* son más abundantes en los lactantes nacidos por vía vaginal [50, 51]. Dentro del filum *Bacteroidetes*, la diversidad de especies entre CS y bebés nacidos por vía vaginal todavía está presente. Los recién nacidos por CS suelen mostrar una menor abundancia de *Bacteroides* y niveles más altos de *Enterobacteriaceae* y *Clostridium* [49, 52].

A la edad de 6 meses, los patrones de colonización son casi los mismos entre los dos modos de parto; sin embargo, las especies de *Bacteroides* y *Parabacteroides* continúan siendo más altas en los bebés nacidos por vía vaginal, mientras que los bebés nacidos por CS muestran una mayor abundancia relativa de *Clostridium spp.* [31, 47]. La variación en la colonización por *Lactobacillus* ya no está asociada con el modo de parto cuando el bebé alcanza los 6 meses



**Figura 2.** Comparación de bacterias presentes en los microbiomas de bebés nacidos por vía vaginal y por cesárea. Estas proporciones muestran la abundancia relativa de cada especie y combinan los resultados de varios estudios.

de edad [53]. Una vez que el bebé llega al año de edad, en el desarrollo de la microbiota del bebé intervienen tantos otros factores que las diferencias son más difíciles de atribuir al modo de parto. Los *Bacteroides* continuaron apareciendo en abundancias relativamente menores en los niños nacidos con CS, así como una menor diversidad en las especies dentro de los filos de *Firmicutes* y *Proteobacteria* [52].

Los riesgos de desarrollar enfermedades alérgicas y asociadas al sistema inmunitario, así como infecciones difíciles de tratar, son mucho mayores después del parto por CS. Las condiciones relacionadas con el parto por CS incluyen enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes Tipo 1, enfermedad celíaca, asma infantil y obesidad [54]. Si bien está claro que el parto por cesárea contribuye a la disbiosis intestinal del bebé, existen estrategias para ayudar a moldear la microbiota intestinal de los bebés a una composición normal y disminuir el riesgo de infección y enfermedad. Para contrarrestar la falta de exposición a la comunidad vaginal materna, se puede llevar a cabo un proceso denominado "siembra vaginal". Aproximadamente una hora antes de la cirugía de cesárea, se inserta una gasa estéril empapada en solución salina en la vagina de la madre, siempre que la prueba sea negativa para GBS y vaginosis [55, 56]. A los pocos minutos del parto por cesárea, se inocula al lactante con el fluido vaginal de la madre a través de una gasa en la boca, la cara y el cuerpo [56]. Otra estrategia común para reducir el riesgo de enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario causadas por la disbiosis del microbioma de los bebés nacidos por CS es administrar probióticos a mujeres embarazadas de alto riesgo [57]. Además, la fórmula para lactantes o las gotas probióticas a menudo se complementan con *Lactobacillus reuteri* para ayudar a disminuir los efectos de los trastornos intestinales del lactante [57].

#### 4. Influencia de la alimentación en el microbioma infantil en el periodo post parto

##### 4.1 Leche humana versus fórmula infantil

Son bien conocidos los numerosos beneficios que la lactancia materna proporciona tanto a corto como a largo plazo para el niño. Por ello, la OMS recomienda la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida, seguida de la lactancia materna complementaria hasta los 2 años a medida que se introducen los alimentos sólidos [58].

La leche materna proporciona medidas de protección contra el riesgo de contraer enfermedades infecciosas y desarrollar trastornos atópicos a través de sus componentes inmunológicos, que incluyen inmunoglobulinas, citocinas, factores de crecimiento y factores microbiológicos. Estos componentes son especialmente importantes para el crecimiento y desarrollo del sistema inmunológico del lactante [59].

La composición de la leche es dinámica, cambiando a lo largo de la lactancia para satisfacer las necesidades del lactante en las diferentes etapas de su desarrollo, especialmente durante las primeras semanas (tabla 1). El calostro es la primera leche que se produce después del nacimiento. Es un líquido espeso de color amarillo y, aunque carece de un valor nutricional elevado, es rico en factores inmunológicos y de crecimiento [60]. La producción de calostro comienza a la mitad del embarazo y, aproximadamente a los 5 días después del parto, pasa lentamente a la leche materna tradicional durante un período de 2 semanas. A las 4 semanas después del parto, la leche se considera completamente madura con cambios limitados en la composición durante el período de lactancia restante.

Las inmunoglobulinas (Ig) son componentes importantes que protegen el intestino neonatal contra las bacterias patógenas. Las inmunoglobulinas que se encuentran en la leche humana incluyen IgA, IgA secretora (SIgA), IgM, IgM secretora (SIgM) e IgG, con SIgA jugando un papel central en su defensa contra enfermedades infecciosas [59]. Si bien SIgA está presente durante todos los períodos de la lactancia, se encuentra en sus concentraciones más altas en el calostro [61]. SIgA actúa mediante la unión a patógenos en la luz intestinal, previniendo su unión a células epiteliales y regiones mucosas [62, 63].

Las citocinas son proteínas secretadas que se encuentran en la leche materna y que funcionan en el desarrollo del sistema inmunológico del lactante a través de sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras [59, 64]. La variedad y las concentraciones de las citocinas individuales varían de una madre a otra y durante el período de lactancia, sin embargo, las interleucinas 6, 8 y 10 (IL-6, IL-8 e IL-10), los factores de necrosis tumoral  $\alpha$  y  $\beta$  (TNF- $\alpha$  y TNF- $\beta$ ), y los factores de crecimiento transformantes  $\alpha$  y  $\beta$  (TGF- $\alpha$  y TGF- $\beta$ ) se encuentran comúnmente en madres lactantes [59, 65].

Tabla 1. Resumen de componentes significativos encontrados en la leche materna.

Componente	Función
Inmunoglobulinas	evitar que los patógenos entren en la circulación sistémica y se unan a las superficies epiteliales.
Citoquinas	agentes antiinflamatorios e inmunosupresores
Factores de crecimiento	modular el desarrollo del sistema metabólico (digestivo, nervioso, etc.)
Lípidos	participar en el desarrollo del sistema nervioso y gastrointestinal proporcionar protección contra infecciones entéricas
Proteínas	nutrición, absorción de nutrientes, actividad antimicrobiana, desarrollo intestinal y del sistema inmunológico
Oligosacáridos de leche humana (HMNO)	agentes prebióticos, antiadherentes, antimicrobianos y antibiopelícula
Probióticos	ola constante de organismos comensales y simbióticos

IL-6 participa en la biosíntesis de células IgA en las glándulas mamarias; los niveles más altos se encuentran en el calostro [59, 64]. Por lo general, la IL-6 se encuentra en concentraciones más altas en las madres que dan a luz antes de término, lo que indica que la IL-6 es necesaria para contrarrestar los sistemas inmunitarios con supresión del desarrollo que son comunes entre los bebés prematuros [59].

La presencia de una amplia gama de factores de crecimiento en la leche materna es especialmente importante durante las primeras semanas de vida. Estos factores son responsables del crecimiento y desarrollo de varios sistemas. El factor de crecimiento epidérmico (EGF) está presente por primera vez en el líquido amniótico y después del nacimiento, se encuentra tanto en el calostro como en la leche madura. En el intestino del lactante, los EGF promueven la proliferación celular y la maduración de las células epiteliales, además de participar en la reparación de la mucosa intestinal [60,66]. Los factores de crecimiento neuronal (NGF) están implicados en el crecimiento y desarrollo del sistema nervioso con un enfoque en la maduración cerebral tanto prenatal como postnatal [60,67]. La eritropoyetina (Epo), que se encuentra en altas concentraciones en la leche materna, es una hormona implicada en el desarrollo intestinal y en el aumento de la producción de glóbulos rojos, lo que a su vez reduce el riesgo de anemia [59].

Además de las moléculas bioactivas presentes en la leche materna, la mayor proporción de componentes sólidos incluye proteínas complejas, lípidos e hidratos de carbono. La composición puede ser dinámica entre las madres a medida que la leche madura a partir del calostro inicial, pero el suministro de leche promedio contiene entre un 3 % y un 5 % de grasas, entre un 0,8 % y un 0,9 % de proteínas y entre un 6,9 % y un 7,2 % de carbohidratos, con un componente mineral adicional del 0,2 % [68]. Las grasas de la leche constituyen el 40-55 % de la energía total de la leche materna, y la lactosa aporta un 40 % adicional [69, 70]. Se han identificado más de 200 ácidos grasos diferentes en la leche materna, y los triglicéridos representan más del 98 % del contenido de grasa [69, 71]. Los lípidos complejos desempeñan un papel central en el desarrollo cerebral y gastrointestinal, así como en la protección contra bacterias patógenas, específicamente GBS [71].

Con más de 400 proteínas únicas que se encuentran en la leche materna, las más comunes son caseína,  $\alpha$ -lactoalbúmina, lactoferrina, inmunoglobulina IgA, lisozima y albúmina sérica [71]. Las proteínas de la leche juegan un papel en el desarrollo del intestino neonatal y del sistema inmunológico, ayudan en la absorción de nutrientes y protegen contra patógenos a través de su actividad antimicrobiana [67, 72]. La lactoferrina se encuentra en gran abundancia en la leche materna y es conocida por su actividad antibacteriana contra patógenos que adquieren virulencia a través de un mecanismo mediado por hierro [73]. La lactoferrina tiene la capacidad de unirse a dos iones férricos, que es la forma en que se cree que inhibe los patógenos bacterianos; sin embargo, la lactoferrina también ha mostrado actividad antimicrobiana contra virus y especies bacterianas que no requieren hierro [73, 74].

Si bien la lactosa es el carbohidrato más abundante que se encuentra en la leche materna, los oligosacáridos de la leche materna (HMO) son los de mayor interés cuando se habla del microbioma infantil. Los HMO son el tercer componente más grande de la leche materna y, si bien los bebés no pueden digerirlos, desempeñan un papel importante en la formación de la microbiota del intestino en desarrollo y la construcción del sistema inmunológico joven. Se han identificado más de 200 HMO únicos, que varían de 3 a 22 azúcares por molécula [71]. Todos los HMO se componen de cinco glucanos: L-fucosa, D-glucosa, D-galactosa, N-acetilglucosamina y ácido N-acetilneuramínico [71]. Dado que relativamente no se ven afectados por la digestión, los HMO pueden atravesar el estómago y el intestino delgado del bebé intactos y se acumulan en el colon [75]. Una de las funciones principales de los HMO es actuar como prebiótico, permitiendo el crecimiento de *Bifidobacterium spp.* Beneficiosas, al tiempo que previene la colonización de patógenos dañinos.

Además de la naturaleza prebiótica de los HMO, se sabe que la leche materna tiene propiedades probióticas que ayudan a moldear la microbiota intestinal del bebé. Una vez considerada estéril, la leche materna es en realidad la fuente de las 104-106 células bacterianas por día que consume el bebé, con una alimentación promedio de 800 mL por día [76]. Si bien la fuente de las bacterias presentes en la leche materna no está completamente clara, se cree que es una combinación de bacterias de la cavidad bucal del bebé y del pezón de la madre y la piel circundante [75, 77]. En los lactantes alimentados exclusivamente con leche materna, los géneros bacterianos más abundantes son *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*. Las especies de *Bifidobacterium* dominan el 70 % de las cepas [75,78]. Las especies de *Bifidobacterium* detectadas con mayor frecuencia que actúan para establecer una flora intestinal saludable son *B. breve*, *B. longum*, *B. dentium*, *B. infantis* y *B. pseudocatenulatum* [79, 80].

Durante los primeros 6 meses de vida del bebé, cuando la leche materna es típicamente la única fuente de nutrición, las bacterias intestinales presentes varían significativamente según la madre. Si bien la introducción de alimentos sólidos comienza a crear uniformidad en todo el microbioma, todavía hay una mayor abundancia de especies de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* presentes en los bebés amamantados [81]. No es hasta que cesa la lactancia que el microbioma del niño comienza a parecerse al estado de un adulto.

Hay varios factores que pueden llevar a la introducción de suplementos de fórmula en la dieta de un bebé; sin embargo, solo un número limitado de recién nacidos requiere fórmula por razones médicas. Las preocupaciones sociales y la falta de educación prenatal sobre la lactancia materna contribuyen a la alimentación con fórmula, junto con la producción insuficiente de leche debido al contacto limitado de madre a hijo, la preocupación porque el bebé no recibe suficiente leche, los problemas para calmar a un bebé inquieto y la falta de sueño. De hecho, el 85 % de las madres planean amamantar exclusivamente durante los primeros 6 meses.

Sin embargo, menos del 50 % amamanta exclusivamente a los 3 meses y aproximadamente el 25 % a los 6 meses [82, 83]. Según el CDC, en 2015, el 17,2 % de los lactantes reciben suplementos de fórmula dentro de las primeras 48 h [83]. Durante los primeros días posparto, sólo se produce un suministro limitado de leche antes del inicio de la lactogénesis a los 2-4 días [84, 85]. Este es un período crítico en el que la separación de la madre y el bebé puede retrasar el establecimiento de la lactancia materna o incluso obstaculizar el inicio del proceso. Y aunque la leche materna se considera la mejor nutrición para el bebé durante los primeros 6 meses de vida, el avance de los contenidos nutricionales en la fórmula durante las últimas décadas ha hecho de la fórmula una alternativa saludable.

El objetivo del diseño de fórmulas es promover el crecimiento y el desarrollo del bebé a través de un producto que imita la composición nutricional de la leche materna. Esta es una tarea difícil debido a la complejidad de la leche materna y los cambios que se producen en el perfil nutricional, especialmente los macronutrientes, a lo largo del curso de la lactancia. Si bien las empresas de fórmula hacen todo lo posible, no es factible incluir algunos de los componentes, como los materiales bioactivos que se encuentran en la leche materna, en su fórmula. La fórmula para lactantes está regulada por el gobierno para garantizar la composición adecuada de proteínas, grasas, azúcares, vitaminas y minerales [70]. La leche de vaca y la leche de soya son las dos bases más comunes para la fórmula infantil. Sin embargo, existen varias fórmulas especializadas adicionales disponibles en el mercado para satisfacer las necesidades de los bebés con ciertas sensibilidades. Debido a la gran abundancia de grasas y proteínas en la leche de vaca, primero debe diluirse hasta obtener una composición similar a la de la leche materna [70]. Para los bebés con alergias a los cólicos o la leche, las fórmulas a base de soya son un sustituto común.

Las fórmulas infantiles suelen estar fortificadas con prebióticos y / o probióticos para incorporar algunos de los componentes beneficiosos que se encuentran en la leche materna [16, 86]. Los prebióticos son oligosacáridos no digeribles que estimulan el crecimiento de bacterias beneficiosas en el sistema digestivo. Los oligosacáridos más comunes complementados en la fórmula son galacto-OS de cadena corta (GOS), fructo-OS de cadena larga (FOS) y polidextrosa [87, 88]. Se ha demostrado que estos oligosacáridos estimulan el crecimiento de *Bifidobacterium* beneficioso y reducen la abundancia de *E. coli* y *Enterococcus* [87-89]. Los probióticos son organismos microbianos vivos no patógenos que promueven el crecimiento de flora beneficiosa como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus spp.* [90]. Se sabe que la adición de estos probióticos reduce la susceptibilidad a la diarrea asociada a los antibióticos y los síntomas del cólico [91, 92].

La composición microbiana del intestino de los bebés alimentados con fórmula es muy diferente a la de los bebés amamantados. Se ha demostrado que, incluso para los bebés con alimentación mixta (los que suplementan la fórmula entre las tomas), la microbiota intestinal se parece más a los patrones de los bebés alimentados exclusivamente con fórmula [82]. El microbioma infantil se desplaza hacia el de un adulto a un ritmo más rápido con una mayor diversidad bacteriana general [82]. El intestino está dominado por especies de *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y *Clostridium*, así como especies específicas de *Bifidobacterium* [93, 94]. Además, en los bebés alimentados exclusivamente con fórmula, se ha observado una mayor prevalencia de las especies de *E. coli*, *C. difficile*, *B. fragilis* y *Lactobacilli* que colonizan el intestino [75,95].

#### 4.2 Introducción a los alimentos sólidos

El proceso de destete, cuando comienza la introducción de alimentos sólidos, generalmente comienza alrededor de los 4 a 6 meses y continúa hasta que el bebé tiene aproximadamente 2 años. La OMS recomienda que la alimentación complementaria sea gradual, en la que el bebé todavía se alimenta de fórmula infantil o de leche materna, ya que los "alimentos familiares" se complementan con la dieta [96]. El destete se vuelve necesario cuando la leche materna o la fórmula infantil ya no proporcionan los nutrientes necesarios para el bebé. Por lo general, alrededor de los 6 meses de edad, los bebés comienzan a mostrar signos de que están listos al perder el interés en amamantar o interesarse más en comer alimentos sólidos. Según el CDC, los alimentos sólidos deben introducirse uno a la vez para garantizar que no se presente ninguna de las alergias comunes a la leche, los huevos, el pescado, los mariscos, las nueces, los cacahuetes, el trigo o las semillas de soja [97].

El proceso de destete debe progresar de manera oportuna para garantizar que el sistema digestivo madure correctamente. La función pancreática, la absorción del intestino delgado y la capacidad de fermentación están subdesarrolladas durante las primeras etapas del destete [98]. Si bien hay enzimas presentes en la saliva que ayudan a descomponer los alimentos, no es hasta los 6 meses de edad que el páncreas secreta suficientes enzimas, incluida la  $\alpha$ -amilasa, para digerir almidones y proteínas [99]. Hasta que el páncreas alcance su función completa, hay una gran cantidad de carbohidratos no digeribles que son absorbidos por el colon y permiten el crecimiento de bacterias beneficiosas que no pueden proliferar en una dieta de leche materna o fórmula [98].

El hierro y la vitamina D se complementan comúnmente en la dieta de un lactante para reducir el riesgo de deficiencias. Los bebés nacen con un suministro de hierro de sus madres; este hierro se agota aproximadamente a los 6 meses de edad [100]. En este punto, los bebés deben consumir una fórmula infantil enriquecida con hierro o una dieta de alimentos que contengan hierro. El hierro es esencial para que los humanos sinteticen la hemoglobina, que se requiere para transportar oxígeno desde los pulmones a todas las demás células del cuerpo. Cuando hay una deficiencia de hierro, existen diferencias significativas en los entornos microbianos del intestino del bebé. Si bien la mayoría de las bacterias requieren hierro para sobrevivir, crecer y proliferar, en condiciones de hierro bajo, hay un aumento de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus spp.*, Que tienen poca o ninguna necesidad de hierro [101]. La vitamina D no solo es crucial para desarrollar huesos fuertes, sino que también juega un papel en la maduración del microbioma intestinal. La vitamina D está enriquecida en la leche materna y la fórmula infantil; sin embargo, durante el destete, los bebés deben consumir leche, yogur y cereales fortificados con vitamina D.

Si bien antes se pensaba que la introducción de alimentos sólidos altera la composición microbiana intestinal, es el cese de la lactancia lo que ahora se atribuye al cambio de la microbiota a un estado similar al de un adulto. En general, la introducción de alimentos sólidos altera la microbiota intestinal al estar dominada por bacterias dentro de los filos de *Bacteroidetes* y *Firmicutes*. A nivel de género, hay un aumento de *Atopobium*, *Clostridium*, *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Lachnospiraceae* y *Ruminococcus spp.*; al mismo tiempo, hay una disminución de *Escherichia* y *Staphylococcus spp.* [75, 102]. Durante el período inicial de destete, cuando la lactancia materna sigue siendo la única fuente de nutrición, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus spp.* continúan dominando en cantidades constantes [75,103].

Incluso después de varios meses de alimentación complementaria, estos lactantes mostraron menores abundancias de *Clostridium leptum*, *Clostridium coccoides* y *Roseburia spp.* Hay un aumento en la abundancia de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Collinsella*, *Megasphaera* y *Veillonella* en comparación con las que dejaron de amamantar [75, 81]. Los bebés alimentados con fórmula durante el mismo período presentan una mayor abundancia de *Bacteroides*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* y *Clostridium coccoides*, con una microbiota menos madura en general [98].

## 5. Exposición ambiental

Además de los determinantes obvios de la diversidad del microbioma infantil, incluido el modo de parto, la lactancia materna frente a la alimentación con fórmula, el uso de antibióticos y la introducción de alimentos sólidos, las exposiciones ambientales también pueden desempeñar un papel clave en la variabilidad de esa microbiota. El entorno hospitalario, la convivencia con los miembros de la familia, la ubicación geográfica, la calidad del aire, la exposición de mascotas y animales y la guardería están incluidos en los factores ambientales que contribuyen al desarrollo del microbioma neonatal. En esta revisión se examina un enfoque en el entorno hospitalario de la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y la exposición a las mascotas, ya que existe una investigación exhaustiva en esta área.

Una de las primeras rutas de transmisión microbiana es en el hospital, y la mayoría de los nacimientos ocurren en el entorno o se transfieren rápidamente allí. Específicamente, la UCIN está asociada con una mayor exposición a una comunidad microbiana diversa. Si bien no es una lista exhaustiva o concluyente, algunas de las causas comunes del trabajo de parto prematuro son la etnia materna, el índice de masa corporal y la edad, la infección o inflamación, el tabaquismo y el estrés [104]. Debido a la naturaleza del parto prematuro, los bebés nacen a menudo de forma espontánea por vía vaginal o mediante cesárea de emergencia. Las tasas de mortalidad e infección de los recién nacidos prematuros son mucho más altas que las de sus homólogos a término porque su sistema inmunológico comprometido los hace más propensos a las infecciones adquiridas en la UCIN [105]. Incluso con una desinfección y cuidados intensivos para mantener la UCIN en un ambiente estéril, se encuentra una gran cantidad de especies bacterianas tanto patógenas como comensales tanto en las superficies como en otros lugares dentro de las instalaciones. Las bacterias más comunes que colonizan las superficies asociadas a los recién nacidos, que incluyen ventiladores, máquinas CPAP, estetoscopios, sondas de alimentación, catéteres y chupetes, son las especies *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Neisseria*, *Pseudomonas* y *Enterobacteriaceae* [106, 107]. Las bacterias ambientales más prevalentes que se encuentran en la UCIN incluyen especies de *Geobacillus*, *Halomonas*, *Shewanella*, *Acinetobacter* y *Gemella* [106, 108].

La correlación entre la microbiota intestinal del lactante y las especies bacterianas presentes en el entorno de la UCIN es evidente a través de la evaluación de las heces. En general, las especies de *Clostridia* (específicamente *C. perfringens*, *C. butyricum*, *C. difficile* y *C. paraputrificum*) se encuentran en gran abundancia en la microbiota infantil [109-111]. Las especies de *Staphylococcus* son muy abundantes en los lactantes de la UCIN con muy bajo peso al nacer (MBPN), especialmente en la piel, pero también están presentes en el tracto gastrointestinal [110, 112]. Las heces de los neonatos de MBPN suelen estar colonizadas por especies de *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Enterococcus*, mientras que las especies de *Streptococcus* dominan la saliva [108, 112-114]. Esto se compara con los lactantes sanos de peso normal al nacer en los que las especies de *Escherichia*, *Bifidobacterium* y *Bacteroides* se encuentran en mayor abundancia [108, 110, 112].

Se sabe que la exposición temprana a mascotas y otros animales

juega un papel fundamental en la configuración del microbioma intestinal y se asocia con una mayor inmunidad y una menor prevalencia del desarrollo de alergias y asma. La composición microbiana de los hogares con mascotas se examina a través del polvo doméstico aspirado [35]. En general, los hogares con mascotas muestran una menor abundancia de *Bifidobacteriaceae* y una mayor abundancia de *Peptostreptococcaceae* [115, 116]. En comparación con los hogares sin mascotas, los bebés tienen más probabilidades de ser colonizados por especies de *Bifidobacterium pseudolongum*, *thermophilum* y *longum*. En un estudio, *B. longum* se asoció con un efecto protector contra la bronquitis [35, 115, 117]. En otro estudio con ratones, se encontró que había un aumento de *Lactobacillus johnsonii*, proporcionando un tipo de efecto probiótico sobre la microbiota intestinal [118].

## 6. El estudio TEDDY

Obtener información sobre el desarrollo del microbioma desde el útero hasta la infancia y la niñez es una herramienta importante para ayudarnos a comprender qué papel desempeñan las bacterias en las enfermedades humanas. Un estudio, titulado Los determinantes ambientales de la diabetes en los jóvenes (TEDDY, por sus siglas en inglés), tuvo como objetivo encontrar una correlación entre los factores de la vida temprana que dan forma al microbioma intestinal infantil y el riesgo de adquirir diabetes Tipo 1. Dos estudios TEDDY separados han analizado las heces de niños desde alrededor de los 3 meses de edad hasta el punto final clínico (alrededor de los 46 meses de edad) [119, 120].

La conclusión clave del primer estudio, que secuenció 12,500 muestras de heces de 903 niños, concluyó que hay tres etapas en el desarrollo del microbioma intestinal: la fase de desarrollo (3 a 14 meses de edad), la fase de transición (15 a 30 meses de edad.) y la fase estable (31-46 meses de edad) [120]. Este estudio pudo rastrear la composición bacteriana durante todo el período de tiempo de 43 meses; atribuir los cambios en la flora intestinal a efectos ambientales, maternos o posnatales; y analizar si esta información pudiera predecir o no la aparición de DT1 [120]. De manera consistente, en este estudio se encontró una mayor abundancia de *Bacteroides* y una menor abundancia de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta [120].

El segundo estudio TEDDY analizó 10,913 muestras de heces de 783 niños y siguió un protocolo similar al del primer estudio [119]. Se recopilaron datos hasta que se alcanzó la inmunidad de los islotes o el niño persistió en dar positivo en la prueba de diabetes tipo 1. La conclusión clave de este estudio fue que es posible que cepas específicas de bacterias no sean la causa de la diabetes tipo 1, como se pensó en el primer estudio. En niños sanos de control, los investigadores encontraron que los cuerpos de los niños contenían más genes asociados con la fermentación y la biosíntesis de ácidos grasos de cadena corta [119]. Esto sugiere que los ácidos grasos de cadena corta, en lugar de las bacterias, son más vitales para proteger al cuerpo contra la aparición de la diabetes tipo 1 [119].

Si bien esta revisión integral sobre el desarrollo del microbioma intestinal solo se enfoca en el primer año de vida, es importante reconocer que el microbioma continúa madurando después de esta etapa crítica. Estos dos estudios TEDDY juntos, aunque no son concluyentes, han sentado las bases para una comprensión necesaria de cómo la composición del microbioma puede predecir las enfermedades humanas.

## 7. Conclusión y perspectivas de futuro

El microbioma temprano parece seguir una progresión de organismos que facilitan la utilización del lactato durante la lactancia estricta a organismos anaeróbicos involucrados en el metabolismo de alimentos sólidos que contienen almidones complejos, una vez que son introducidos.

Alrededor de los 12 meses de edad, el microbioma infantil adquiere una estructura más compleja y se vuelve similar a la de los adultos a la edad de 3 años. Además de facilitar el uso de nutrientes, la sucesión ecológica del microbioma infantil educa a los sistemas inmunológico y metabólico inmaduros. La interrupción de lo que ha evolucionado hasta convertirse en un proceso de ensamblaje "normal" puede tener consecuencias posteriores considerables para el desarrollo de patologías autoinmunes y metabólicas.

En el futuro, es casi seguro que gobernar el microbioma infantil se centrará en tres áreas. En primer lugar, reducir el uso del parto por cesárea, ya que esta práctica se asocia con alteraciones del microbioma infantil.

El segundo enfoque principal estará en disminuir el uso indebido y excesivo de antibióticos durante el periodo perinatal, en particular hasta que comprendamos mejor los efectos posteriores de dichos tratamientos en la madre y el niño. La tercer área probablemente se centrará en un aumento de la lactancia materna y en el uso de componentes de la leche materna para nuevos productos alimenticios y terapéuticos [121].

**Accesibilidad a los datos.** Este artículo no tiene datos adicionales.

**Conflicto de intereses.** Declaramos que no tenemos intereses en competencia.

**Fondos.** Este material se basa en el trabajo apoyado por el National Science Foundation con la subvención no. NSF-Career-1847804 a S.D.T.

**Agradecimientos.** Harrison Thomas es reconocido por su ayuda con las obras de arte.

## Referencias

1. Human Microbiome Project Consortium. 2012 Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 486, 207–214. (doi:10.1038/nature11234)
2. Goulet O. 2015 Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr. Rev.* 73(Suppl 1), 32–40. (doi:10.1093/nutrit/nuv039)
3. Arrieta MC et al. 2015 Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci. Transl. Med.* 7, 307ra152. (doi:10.1126/scitranslmed.aab2271)
4. Gevers D et al. 2014 The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 15, 382–392. (doi:10.1016/j.chom.2014.02.005)
5. Manichanh C, Borrueil N, Casellas F, Guarner F. 2012 The gut microbiota in IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 9, 599–608. (doi:10.1038/nrgastro.2012.152)
6. Warner BB et al. 2016 Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. *Lancet* 387, 1928–1936. (doi:10.1016/S0140-6736(16)00081-7)
7. Tilg H, Moschen AR. 2014 Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut* 63, 1513–1521. (doi:10.1136/gutjnl-2014-306928)
8. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. 2013 Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol.* 11, e1001631. (doi:10.1371/journal.pbio.1001631)
9. Perez-Munoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. 2017 A critical assessment of the 'sterile womb' and 'in utero colonization' hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome* 5, 48. (doi:10.1186/s40168-017-0268-4)
10. Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, Nitert MD. 2017 Contributions of the maternal oral and gut microbiome to placental microbial colonization in overweight and obese pregnant women. *Sci. Rep.* 7, 2860. (doi:10.1038/s41598-017-03066-4)
11. Gabriel I, Olejek A, Stencel-Gabriel K, Wielgos M. 2018 The influence of maternal vaginal flora on the intestinal colonization in newborns and 3-month-old infants. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 31, 1448–1453. (doi:10.1080/14767058.2017.1319352)
12. Neu J, Rushing J. 2011 Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clin. Perinatol.* 38, 321–331. (doi:10.1016/j.clp.2011.03.008)
13. Almgren M. 2018 Benefits of skin-to-skin contact during the neonatal period: governed by epigenetic mechanisms? *Genes Dis.* 5, 24–26. (doi:10.1016/j.gendis.2018.01.004)
14. Schaubert J, Gallo RL. 2009 Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J. Allergy Clin. Immunol.* 124(3 Suppl 2), R13–R18. (doi:10.1016/j.jaci.2009.07.014)
15. Bode L. 2012 Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology* 9, 1147–1162. (doi:10.1093/glycob/cws074)
16. Ackerman DL, Craft KM, Townsend SD. 2017 Infant food applications of complex carbohydrates: structure, synthesis, and function. *Carbohydr. Res.* 437, 16–27. (doi:10.1016/j.carres.2016.11.007)
17. Marcobal A, Barboza M, Froehlich JW, Block DE, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. 2010 Consumption of human milk oligosaccharides by gut-related microbes. *J. Agric. Food Chem.* 58, 5334–5340. (doi:10.1021/jf9044205)
18. Coppa GV, Bruni S, Morelli L, Soldi S, Gabrielli O. 2004 The first prebiotics in humans: human milk oligosaccharides. *J. Clin. Gastroenterol.* 38(6 Suppl), S80–S83. (doi:10.1097/01.mcg.0000128926.14285.25)
19. Svanborg C, Aniansson G, Mestecky J, Sabharwal H, Wold A. 1991 Anti-adhesive molecules in human milk. *Adv. Exp. Med. Biol.* 310, 167–171. (doi:10.1007/978-1-4615-3838-7\_20)
20. Craft K, Townsend S. 2019 1-amino-20-fucosyllactose inhibits biofilm formation by *Streptococcus agalactiae*. *J. Antibiot.* 72, 507–512. (doi:10.1038/s41429-019-0151-6)
21. Craft KM, Townsend SD. 2019 Mother knows best: deciphering the antibacterial properties of human milk oligosaccharides. *Acc. Chem. Res.* 52, 760–768. (doi:10.1021/acs.accounts.8b00630)
22. Craft KM, Thomas HC, Townsend SD. 2018 Interrogation of human milk oligosaccharide fucosylation patterns for antimicrobial and antibiofilm trends in Group B *Streptococcus*. *ACS Infect. Dis.* 4, 1755–1765. (doi:10.1021/acsinfectdis.8b00234)
23. Craft KM, Thomas HC, Townsend SD. 2019 Sialylated variants of lacto-N-tetraose exhibit antimicrobial activity against Group B *Streptococcus*. *Org. Biomol. Chem.* 17, 1893–1900. (doi:10.1039/C8OB02080A)
24. Ackerman DL, Craft KM, Doster RS, Weitkamp JH, Aronoff DM, Gaddy JA, Townsend SD. 2018 Antimicrobial and antibiofilm activity of human milk oligosaccharides against *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, and *Acinetobacter baumannii*. *ACS Infect. Dis.* 4, 315–324. (doi:10.1021/acsinfectdis.7b00183)
25. Ackerman DL, Doster RS, Weitkamp JH, Aronoff DM, Gaddy JA, Townsend SD. 2017 Human milk oligosaccharides exhibit antimicrobial and antibiofilm properties against Group B *Streptococcus*. *ACS Infect. Dis.* 3, 595–605. (doi:10.1021/acsinfectdis.7b00064)
26. Milani C et al. 2017 The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 81, e00036-17. (doi:10.1128/MMBR.00036.17)
27. Jimenez E, Marin ML, Martin R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, Fernández L, Rodríguez JM. 2008 Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res. Microbiol.* 159, 187–193. (doi:10.1016/j.resmic.2007.12.007)
28. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. 2016 Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci. Rep.* 6, 23129. (doi:10.1038/srep23129)
29. Lamont RF, Sobel JD, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Kim SK, Uldbjerg N, Romero R. 2011 Current debate on the use of antibiotic prophylaxis

- for caesarean section. *BJOG* 118, 193–201. (doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02729.x)
30. WHO. 2015 WHO recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections. See [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/peripartum-infections-guidelines/en/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/peripartum-infections-guidelines/en/).
31. Stinson LF, Payne MS, Keelan JA. 2018 A critical review of the bacterial baptism hypothesis and the impact of cesarean delivery on the infant microbiome. *Front. Med. (Lausanne)* 5, 135. (doi:10.3389/fmed.2018.00135)
32. Edwards JM, Watson N, Focht C, Wynn C, Todd CA, Walter EB, Heine RP, Swamy GK. 2019 Group B *Streptococcus* (GBS) colonization and disease among pregnant women: a historical cohort study. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2019, 5430493. (doi:10.1155/2019/5430493)
33. Armistead B, Oler E, Adams Waldorf K, Rajagopal L. 2019 The double life of Group B *Streptococcus*: asymptomatic colonizer and potent pathogen. *J. Mol. Biol.* 431, 2914–2931. (doi:10.1016/j.jmb.2019.01.035)
34. Madrid L et al. 2017 Infant Group B *Streptococcal* disease incidence and serotypes worldwide: systematic review and meta-analyses. *Clin. Infect. Dis.* 65, S160–S172. (doi:10.1093/cid/cix656)
35. Kim H, Sitarik AR, Woodcroft K, Johnson CC, Zoratti E. 2019 Birth mode, breastfeeding, pet exposure, and antibiotic use: associations with the gut microbiome and sensitization in children. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 19, 22. (doi:10.1007/s11882-019-0851-9)
36. Mshvildadze M, Neu J, Shuster J, Theriaque D, Li N, Mai V. 2010 Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques. *J. Pediatr.* 156, 20–25. (doi:10.1016/j.jpeds.2009.06.063)
37. Nogacka A et al. 2017 Impact of intrapartum antimicrobial prophylaxis upon the intestinal microbiota and the prevalence of antibiotic resistance genes in vaginally delivered full-term neonates. *Microbiome* 5, 93. (doi:10.1186/s40168-017-0313-3)
38. Betran AP, Merialdi M, Lauer JA, Bing-Shun W, Thomas J, Van Look P, Wagner M. 2007 Rates of caesarean section: analysis of global, regional and national estimates. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 21, 98–113. (doi:10.1111/j.1365-3016.2007.00786.x)
39. WHO. 2015 Caesarean sections should only be performed when medically necessary. See <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/caesarean-sections/en/>.
40. CDC. 2017 Births—method of delivery. See <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/delivery.htm>.
41. Mylonas I, Friese K. 2015 Indications for and risks of elective cesarean section. *Dtsch. Arztebl. Int.* 112, 489–495. (doi:10.3238/arztebl.2015.0489)
42. NIH. 2018 High-risk pregnancy. See <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/high-risk>.
43. Boriboonhirunsarn D, Waiyanikorn R. 2016 Emergency cesarean section rate between women with gestational diabetes and normal pregnant women. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 55, 64–67. (doi:10.1016/j.tjog.2015.08.024)
44. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. 2015 The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol. Med.* 21, 109–117. (doi:10.1016/j.molmed.2014.12.002)
45. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. 2010 Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 107, 11 971–11 975. (doi:10.1073/pnas.1002601107)
46. Levin AM et al. 2016 Joint effects of pregnancy, sociocultural, and environmental factors on early life gut microbiome structure and diversity. *Sci. Rep.* 6, 31775. (doi:10.1038/srep31775)
47. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. 2016 The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 16, 86. (doi:10.1186/s12876-016-0498-0)
48. Dogra S et al. 2015 Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and gestational duration and are associated with subsequent adiposity. *MBio* 6, e02419-14. (doi:10.1128/mBio.02419-14)
49. Hesla HM, Stenius F, Jaderlund L, Nelson R, Engstrand L, Alm J, Dicksved J. 2014 Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers—the ALADDIN birth cohort. *FEMS Microbiol. Ecol.* 90, 791–801. (doi:10.1111/1574-6941.12434)
50. Mitsou EK, Kirtzalidou E, Oikonomou I, Liosis G, Kyriacou A. 2008 Fecal microflora of Greek healthy neonates. *Anaerobe* 14, 94–101. (doi:10.1016/j.anaerobe.2007.11.002)
51. Kabeerdoss J, Ferdous S, Balamurugan R, Mechenro J, Vidya R, Santhanam S, Jana AK, Ramakrishna BS. 2013 Development of the gut microbiota in southern Indian infants from birth to 6 months: a molecular analysis. *J. Nutr. Sci.* 2, e18. (doi:10.1017/jns.2013.6)
52. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, Björkstén B, Engstrand L, Andersson AF. 2014 Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 63, 559–566. (doi:10.1136/gutjnl-2012-303249)
53. Huurre A, Kalliomaki M, Rautava S, Rinne M, Salminen S, Isolauri E. 2008 Mode of delivery—effects on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology* 93, 236–240. (doi:10.1159/000111102)
54. Sevelsted A, Stokholm J, Bonnelykke K, Bisgaard H. 2015 Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics* 135, e92–e98. (doi:10.1542/peds.2014-0596)
55. Francavilla R, Cristofori F, Tripaldi ME, Indrio F. 2018 Intervention for dysbiosis in children born by C-section. *Ann. Nutr. Metab.* 73(Suppl 3), 33–39. (doi:10.1159/000490847)
56. Dominguez-Bello MG et al. 2016 Partial restoration of the microbiota of Cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat. Med.* 22, 250–253. (doi:10.1038/nm.4039)
57. Garcia Rodenas CL, Lepage M, Ngom-Bru C, Fotiou A, Papagaroufalis K, Berger B. 2016 Effect of formula containing *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 on fecal microbiota of infants born by Cesareansection. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 63, 681–687. (doi:10.1097/MPG.0000000000001198)
58. WHO. Undated. Breastfeeding. See <https://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>.
59. Gregory KE, Walker WA. 2013 Immunologic factors in human milk and disease prevention in the preterm infant. *Curr. Pediatr. Rep.* 1, 222–228. (doi:10.1007/s40124-013-0028-2)
60. Ballard O, Morrow AL. 2013 Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr. Clin. North Am.* 60, 49–74. (doi:10.1016/j.pcl.2012.10.002)
61. Rautava S, Walker WA. 2009 Academy of Breastfeeding Medicine founder's lecture 2008: breastfeeding—an extrauterine link between mother and child. *Breastfeed. Med.* 4, 3–10. (doi:10.1089/bfm.2009.0004)
62. Mantis N, Ro N, Corthés B. 2011 Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. *Mucosal Immunol.* 6, 603–611. (doi:10.1038/mi.2011.41)
63. Demers-Mathieu V, Underwood MA, Beverly RL, Nielsen SD, Dallas DC. 2018 Comparison of human milk immunoglobulin survival during gastric digestion between preterm and term infants. *Nutrients* 10, 631. (doi:10.3390/nu10050631)
64. Garofalo R. 2010 Cytokines in human milk. *J. Pediatr.* 156(2 Suppl), S36–S40. (doi:10.1016/j.jpeds.2009.11.019)
65. Goldman AS, Chheda S, Garofalo R, Schmalstieg FC. 1996 Cytokines in human milk: properties and potential effects upon the mammary gland and the neonate. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* 1, 251–258. (doi:10.1007/BF02018078)
66. Patki S, Patki U, Patil R, Indumathi S, Kaingade P, Bulbule A, Nikam A, Pishte A. 2012 Comparison of the levels of the growth factors in umbilical cord serum and human milk and its clinical significance. *Cytokine* 59, 305–308. (doi:10.1016/j.cyto.2012.04.010)
67. Sanchez-Infantes D, Cereijo R, Sebastiani G, Perez-Cruz M, Villarroya F, Ibanez L. 2018 Nerve growth factor levels in term human infants: relationship to prenatal growth and early postnatal feeding. *Int. J. Endocrinol.* 2018, 7562702. (doi:10.1155/2018/7562702)
68. Jenness R. 1979 The composition of human milk. *Semin. Perinatol.* 3, 225–239.
69. Koletzko B, Rodriguez-Palmero M, Demmelmaier H, Fidler N, Jensen R, Sauerwald T. 2001 Physiological aspects of human milk lipids. *Early Hum. Dev.* 65(Suppl), S3–S18. (doi:10.1016/S0378-3782(01)00204-3)
70. Martin CR, Ling PR, Blackburn GL. 2016 Review of infant feeding: key features of breast milk and infant formula. *Nutrients* 8, 279. (doi:10.3390/nu8050279)

71. Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. 2015 Human breast milk: a review on its composition and bioactivity. *Early Hum. Dev.* 91, 629–635. (doi:10.1016/j.earlhumdev.2015.08.013)
72. Lönnerdal B. 2004 Human milk proteins. In *Protecting infants through human milk: advances in experimental medicine and biology* (eds LK Pickering, AL Morrow, GM Ruiz-Palacios, RJ Schanler), p. 11. Boston, MA: Springer.
73. Lönnerdal B. 2003 Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am. J. Clin. Nutr.* 77, 1537S–1543S. (doi:10.1093/ajcn/77.6.1537S)
74. Brock JH. 1980 Lactoferrin in human milk: its role in iron absorption and protection against enteric infection in the newborn infant. *Arch. Dis. Child.* 55, 417–421. (doi:10.1136/adc.55.6.417)
75. Davis EC, Wang M, Donovan SM. 2017 The role of early life nutrition in the establishment of gastrointestinal microbial composition and function. *Gut Microbes* 8, 143–171. (doi:10.1080/19490976.2016.1278104)
76. Heikkilä MP, Saris PE. 2003 Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. *J. Appl. Microbiol.* 95, 471–478. (doi:10.1046/j.1365-2672.2003.02002.x)
77. Pannaraj PS et al. 2017 Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr.* 171, 647–654. (doi:10.1001/jamapediatrics.2017.0378)
78. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. 2016 The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat. Med.* 22, 713–722. (doi:10.1038/nm.4142)
79. Jost T, Lacroix C, Braegger CP, Chassard C. 2012 New insights in gut microbiota establishment in healthy breast fed neonates. *PLoS ONE* 7, e44595. (doi:10.1371/journal.pone.0044595)
80. Voreades N, Kozil A, Weir TL. 2014 Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front. Microbiol.* 5, 494. (doi:10.3389/fmicb.2014.00494)
81. Backhed F et al. 2015 Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe* 17, 690–703. (doi:10.1016/j.chom.2015.04.004)
82. O'Sullivan A, Farver M, Smilowitz JT. 2015 The influence of early infant-feeding practices on the intestinal microbiome and body composition in infants. *Nutr. Metab. Insights* 8(Suppl 1), 1–9. (doi:10.4137/nmi.s41125)
83. CDC. 2018 Breastfeeding report card. See <https://www.cdc.gov/breastfeeding/data/reportcard.htm>.
84. Dewey KG, Nommsen-Rivers LA, Heinig MJ, Cohen RJ. 2003 Risk factors for suboptimal infant breastfeeding behavior, delayed onset of lactation, and excess neonatal weight loss. *Pediatrics* 112(3 Pt 1), 607–619. (doi:10.1542/peds.112.3.607)
85. Riordan J, Gill-Hopple K, Angeron J. 2005 Indicators of effective breastfeeding and estimates of breast milk intake. *J. Hum. Lact.* 21, 406–412. (doi:10.1177/0890334405281032)
86. Craft KM, Townsend SD. 2018 The human milk glycome as a defense against infectious diseases: rationale, challenges, and opportunities. *ACS Infect. Dis.* 4, 77–83. (doi:10.1021/acscinfed.7b00209)
87. Borewicz K et al. 2019 The effect of prebiotic fortified infant formulas on microbiota composition and dynamics in early life. *Sci. Rep.* 9, 2434. (doi:10.1038/s41598-018-38268-x)
88. Vandenplas Y, De Greef E, Veereman G. 2014 Prebiotics in infant formula. *Gut Microbes* 5, 681–687. (doi:10.4161/19490976.2014.972237)
89. Knol J et al. 2005 Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 40, 36–42. (doi:10.1097/00005176-200501000-00007)
90. Radke M et al. 2017 Starter formula enriched in prebiotics and probiotics ensures normal growth of infants and promotes gut health: a randomized clinical trial. *Pediatr. Res.* 81, 622–631. (doi:10.1038/pr.2016.270)
91. McFarland LV. 2015 Deciphering meta-analytic results: a mini-review of probiotics for the prevention of paediatric antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infections. *Benef. Microbes* 6, 189–194. (doi:10.3920/BM2014.0034)
92. Sung V et al. 2018 *Lactobacillus reuteri* to treat infant colic: a meta-analysis. *Pediatrics* 141, e20171811. (doi:10.1542/peds.2017-1811)
93. Yang I, Corwin EJ, Brennan PA, Jordan S, Murphy JR, Dunlop A. 2016 The infant microbiome: implications for infant health and neurocognitive development. *Nurs. Res.* 65, 76–88. (doi:10.1097/NNR.0000000000000133)
94. Timmerman HM et al. 2017 Intestinal colonization patterns in breastfed and formula-fed infants during the first 12 weeks of life reveal sequential microbiota signatures. *Sci. Rep.* 7, 8327. (doi:10.1038/s41598-017-08268-4)
95. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, Van Den Brandt PA, Stobberingh EE. 2006 Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 118, 511–521. (doi:10.1542/peds.2005-2824)
96. WHO. Undated. Complementary feeding. See [https://www.who.int/nutrition/topics/complementary\\_feeding/en/](https://www.who.int/nutrition/topics/complementary_feeding/en/).
97. CDC. 2018 When, what, and how to introduce solid foods. See <https://www.cdc.gov/nutrition/infantandtoddlernutrition/foods-and-drinks/whento-introduce-solid-foods.html>.
98. Fallani M et al. 2011 Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. *Microbiology* 157(Pt 5), 1385–1392. (doi:10.1099/mic.0.042143-0)
99. Stephen A et al. 2012 The role and requirements of digestible dietary carbohydrates in infants and toddlers. *Eur. J. Clin. Nutr.* 66, 765–779. (doi:10.1038/ejcn.2012.27)
100. 2007 Iron needs of babies and children. *Paediatr. Child Health* 12, 333–336. (doi:10.1093/pch/12.4.333)
101. Parmanand BA, Kellingray L, Le Gall G, Basit AW, Fairweather-Tait S, Narbad A. 2019 A decrease in iron availability to human gut microbiome reduces the growth of potentially pathogenic gut bacteria; an in vitro colonic fermentation study. *J. Nutr. Biochem.* 67, 20–27. (doi:10.1016/j.jnutbio.2019.01.010)
102. Laursen MF, Bahl MI, Michaelsen KF, Licht TR. 2017 First foods and gut microbes. *Front. Microbiol.* 8, 356. (doi:10.3389/fmicb.2017.00356)
103. Bergstrom A, Skov TH, Bahl MI, Roager HM, Christensen LB, Ejlerskov KT, Molgaard C, Michaelsen KF, Licht TR. 2014 Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl. Environ. Microbiol.* 80, 2889–900. (doi:10.1128/AEM.00342-14)
104. Goldenberg RL, Culhane JF. 2005 Prepregnancy health status and the risk of preterm delivery. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 159, 89–90. (doi:10.1001/archpedi.159.1.89)
105. Couto RC, Carvalho EA, Pedrosa TM, Pedrosa ER, Neto MC, Biscione FM. 2007 A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. *Am. J. Infect. Control* 35, 183–189. (doi:10.1016/j.ajic.2006.06.013)
106. Bokulich NA, Mills DA, Underwood MA. 2013 Surface microbes in the neonatal intensive care unit: changes with routine cleaning and over time. *J. Clin. Microbiol.* 51, 2617–2624. (doi:10.1128/JCM.00898-13)
107. Hewitt K, Mannino F, Kelley S. 2013 Bacterial diversity in two neonatal intensive care units (NICUs). *PLoS ONE* 8, e54703. (doi:10.1371/journal.pone.0054703)
108. Henderickx JGE, Zwittink RD, van Lingen RA, Knol J, Belzer C. 2019 The preterm gut microbiota: an inconspicuous challenge in nutritional neonatal care. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 9, 85. (doi:10.3389/fcimb.2019.00085)
109. Ferraris L, Butel MJ, Campeotto F, Vodovar M, Roze JC, Aires J. 2012 Clostridia in premature neonates' gut: incidence, antibiotic susceptibility, and perinatal determinants influencing colonization. *PLoS ONE* 7, e30594. (doi:10.1371/journal.pone.0030594)
110. Hartz LE, Bradshaw W, Brandon DH. 2015 Potential NICU environmental influences on the neonate's microbiome: a systematic review. *Adv. Neonatal Care* 15, 324–335. (doi:10.1097/ANC.0000000000000220)
111. Baranowski JR, Claud EC. 2019 Necrotizing enterocolitis and the preterm infant microbiome. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1125, 25–36. (doi:10.1007/5584\_2018\_313)
112. Costello EK, Carlisle EM, Bik EM, Morowitz MJ, Relman DA. 2013 Microbiome assembly across multiple body sites in low-birthweight infants. *MBio* 4, e00782-13. (doi:10.1128/mBio.00782-13)
113. Patel AL et al. 2016 Longitudinal survey of microbiota in hospitalized preterm very-low-birthweight infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 62, 292–303. (doi:10.1097/MPG.0000000000000913)

114. Stewart CJ et al. 2016 Temporal bacterial and metabolic development of the preterm gut reveals specific signatures in health and disease. *Microbiome* 4, 67. (doi:10.1186/s40168-016-0216-8)
115. Dong TS, Gupta A. 2019 Influence of early life, diet, and the environment on the microbiome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 17, 231–242. (doi:10.1016/j.cgh.2018.08.067)
116. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Sears MR, Becker AB, Scott JA, Kozyrskyj AL. 2013 Infant gut microbiota and the hygiene hypothesis of allergic disease: impact of household pets and siblings on microbiota composition and diversity. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 9, 15. (doi:10.1186/1710-1492-9-15)
117. Nermes M, Endo A, Aarnio J, Salminen S, Isolauri E. 2015 Furry pets modulate gut microbiota composition in infants at risk for allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 136, 1688–1690.e1. (doi:10.1016/j.jaci.2015.07.029)
118. Fujimura KE et al. 2014 House dust exposure mediates gut microbiome *Lactobacillus* enrichment and airway immune defense against allergens and virus infection. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 111, 805–810. (doi:10.1073/pnas.1310750111)
119. Vatanen T et al. 2018 The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. *Nature* 562, 589–594. (doi:10.1038/s41586-018-0620-2)
120. Stewart CJ et al. 2018 Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature* 562, 583–588. (doi:10.1038/s41586-018-0617-x)
121. Craft KM, Gaddy JA, Townsend SD. 2018 Human milk oligosaccharides (HMOs) sensitize Group B *Streptococcus* to clindamycin, erythromycin, gentamicin, and minocycline on a strain specific basis. *ACS Chem. Biol.* 13, 2020–2026. (doi:10.1021/acscchembio.8b00661)