

Perspectiva neuroinmunoendocrina de la lactancia materna: prolactina, más que una hormona lactógena

Neuroimmunoendocrine perspective of breastfeeding: Prolactin, more than a lactogenetic hormone

ALDO HERNÁNDEZ-GUZMÁN, ANAYETZI BAZÁN-PÉREZ, RICARDO A. ORTIZ-REYES*, JOSÉ L. MALDONADO-GARCÍA Y ALEJANDRO TERRONES-LOZANO

Clínica de Tumores Pituitarios, Pituitam, Ciudad de México, México

RESUMEN

La lactancia materna es el proceso neuroinmunoendocrino durante el cual se puede alimentar al recién nacido y al niño mediante un alimento de alto contenido nutricional producido por la madre. Es resultado de la integración de mecanismos neuroendocrinos complejos que requieren de manera primaria la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-glándula mamaria. La hormona responsable de la lactogénesis es la prolactina, el 90% de la prolactina es secretada por lactotrofos y el restante por mamosomatotrofos. El incremento en las concentraciones de estrógeno y progesterona derivados de la placenta tienen efectos tróficos sobre el lactotrofo. Las interacciones neuroinmunoendocrinas se definen como la comunicación bidireccional y constante entre los sistemas inmunitario, nervioso y endocrino por medio de la producción de citocinas, hormonas y neurotransmisores; la lactancia materna tiene un papel importante en el desarrollo del eje neurogástrico, lo cual podría tener implicaciones en el neurodesarrollo. La influencia de la leche materna en la microbiota intestinal también previene la expresión de enfermedades por desregulación del sistema inmunitario.

Palabras clave: Endocrinología. Inmunología. Lactancia.

ABSTRACT

Breastfeeding is the neuroimmunoendocrine process during which the newborn and the child can be fed through a food of high nutritional content produced by the mother; It is the result of the integration of complex neuroendocrine mechanisms that primarily require the integrity of the hypothalamus - pituitary - mammary gland axis. The hormone responsible for lactogenesis is prolactin, 90% of prolactin is secreted by lactotrophs and the rest by mammosomatotrophs. Increased concentrations of estrogen and progesterone derived from the placenta have trophic effects on the lactotrope. Neuroimmunoendocrine interactions are defined as bidirectional and constant communication between the immunological, nervous and endocrine systems through the production of cytokines, hormones and neurotransmitters; Breastfeeding has an important role in the development of the neurogastric axis. The influence of breast milk on the intestinal microbiota also prevents the expression of diseases by dysregulation of the immune system.

Keywords: Endocrinology. Immunology. Breastfeeding.

Correspondencia:

*Ricardo A. Ortiz-Reyes

E-mail: pituitam.md@gmail.com

Fecha de recepción: 18-03-2021

Fecha de aceptación: 29-06-2021

DOI: 10.24875/RME.21000019

Disponible en internet: 23-05-2022

Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2022;9:78-84

2462-4144 / © 2021 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La lactancia materna es el proceso neuroinmunoendocrino durante el cual se puede alimentar al recién nacido y al niño mediante un alimento de alto contenido nutricional producido por la madre; así mismo, se trata de un evento que favorece el vínculo y el neurodesarrollo. En los países en vías de desarrollo este proceso debe ser favorecido por los sistemas de salud y por todos los médicos debido a que representa una forma accesible, económica y efectiva de acceso a alimento¹. Pese a que la Organización Mundial de la Salud recomienda la lactancia exclusiva hasta los seis meses de vida, se estima que solo el 37% de los recién nacidos son alimentados con leche materna². Este artículo ofrece una revisión actualizada de los principales mecanismos neuroinmunoendocrinos que intervienen en la lactancia materna para dar contexto a este fenómeno fisiológico que tiene impacto social, cultural y económico.

FUNDAMENTO FISIOLÓGICO

La lactancia materna es resultado de la integración de mecanismos neuroendocrinos complejos que requieren de manera primaria la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-glándula mamaria y un ambiente favorecedor que permita el mantenimiento de esta. Una de las primeras descripciones de este eje hormonal corresponde a Geoffrey Harris (ganador del Premio Nobel de Fisiología en 1977), al describir el control neural del hipotálamo sobre la pituitaria y destacar el efecto lactogénico de la prolactina (PRL)³.

En condiciones normales los lactotrofos representan un 15% del total de las células de la adenohipófisis, durante la gestación los lactotrofos incrementan en cantidad y volumen hasta abarcar un 50% del total de la glándula al final de embarazo mediante un proceso de hipertrofia e hiperplasia pituitaria. Dicho mecanismo es favorecido por la acción del estríol placentario a lo largo de la gestación, así como una mayor expresión de los factores de transcripción pituitarios PROP1, PIT1 y Er- α en lactotrofos y mamosomatotrofos⁴.

PROLACTINA

La hormona responsable de la lactogénesis es la PRL, hormona que tiene efectos inmunomoduladores sobre los leucocitos y puede actuar de forma paracrina o autocrina⁵. Se trata de un polipéptido de 198 aminoácidos, de 23 kDa, codificada en el cromosoma 6, que se une a un receptor de membrana dimerizado perteneciente a la familia 1 de citocinas, expresado de forma predominante en el parénquima mamario (en el epitelio glandular, lobulillar y alveolar); se han descrito cuatro isoformas de PRL: PRL «pequeña» de 23 kDa, PRL glucosilada de 25 kDa, PRL «grande» o *big* PRL de 50 kDa y la PRL «grande-grande» o *big-big* de 200 kDa; la PRL fisiológicamente activa es la de 23 kDa. Sus efectos genómicos son realizados por medio de la vía JAK-STAT5b de forma canónica, siendo también capaz de transactivar a la vía de las MAPK y a la del PI3K.

EFFECTOS INMUNITARIOS Y ENDOCRINOS DE LA PROLACTINA

Los efectos inmunitarios de la PRL actúan en linfocitos B al promover su maduración y en casos de hiperprolactinemia favorece la producción de autoanticuerpos, siendo esto relevante en enfermedades autoinmunes⁶. En linfocitos T, aumenta la supervivencia, proliferación y la expresión del receptor para la interleucina (IL) 2⁷. El efecto de la PRL sobre los linfocitos T depende de su concentración, de tal forma que a concentraciones fisiológicas genera efectos antiinflamatorios y a altas concentraciones causa inmunosupresión⁸. Por otra parte, aumenta la citotoxicidad de las células *natural killer*, así como la producción de IL-2 y su respectivo receptor^{7,9}. Esta hormona tiene la capacidad de disminuir el efecto de los linfocitos T reguladores^{10,11}. Además, en células dendríticas promueve su maduración, así como un aumento en la expresión en la membrana de moléculas como complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II, CD80, CD86, CD40 y la producción de citocinas como IL-6, IL-12 y factor de necrosis tumoral alfa¹²⁻¹⁴. Finalmente, sobre

macrófagos, favorece el aumento en el estallido respiratorio y en la producción de especies reactivas de oxígeno, óxido nítrico, anión superóxido, mejorando la fagocitosis, además, del aumento en la síntesis de IL-12, interferón gamma y la proteína quimiotáctica de monocitos-1¹⁵.

El 90% de la PRL es secretada por lactotrofos y el restante por mamosomatotrofos que a su vez co-secretan hormona de crecimiento¹⁶. A su vez, el 80% de la PRL circulante es producida por la hipófisis y el 20% restante proviene de producción periférica en sitios tales como corteza cerebral, mama, tumores, glándulas salivales, fibroblastos y tejido linfoide, efecto llevado a cabo mediante la inducción de un promotor extrapituitario en el exón 1a del gen de la PRL (cromosoma 6 p22.3) que se regula de manera específica de sitio, más adelante en este artículo se destacarán algunas de estas funciones.

La secreción de PRL disminuye con los pulsos de dopamina. La acción de la dopamina sobre un receptor de tipo D2R se hace mediante una vía acoplada a una proteína Gi, generando un cambio en el voltaje transmembrana y así logra ejercer un efecto de bloqueo en la movilización de vesículas y transcripción del gen¹⁷. La liberación de PRL es favorecida por la hormona liberadora de tirotropina, estrógenos, oxitocina, estrés emocional, crisis convulsivas, fármacos como metoclopramida, sueño no REM (*rapid eye movements*), durante la actividad sexual y por algunas enterohormonas tales como la bombesina y el péptido intestinal vasoactivo¹⁸.

REGULACIÓN DEL EJE LACTOTROPO DURANTE LA LACTANCIA Y LACTOGÉNESIS

Las neuronas del núcleo arcuato son de tipo parvocelular, emiten sus axones hacia la eminencia media del hipotálamo y allí liberan dopamina que se encarga de la regulación negativa del eje lactotrofo al actuar en los receptores de tipo D₂. Estudios realizados hace más de sesenta años demostraron la importancia del tono inhibitorio dopaminérgico sobre los niveles circulantes de PRL, destacando como la

sección del tallo hipofisario era una causa de hiperprolactinemia con posible galactorrea¹⁹, si bien más tarde se determinó que la causa era la diferenciación y pérdida de acción de la dopamina vertida al sistema porta-hipofisario¹⁹. Estas neuronas expresan receptores de PRL, estableciendo así un asa de retroalimentación corta entre hipófisis e hipotálamo²⁰.

El incremento en las concentraciones de estrógeno y progesterona derivados de la placenta tienen efectos tróficos sobre el lactotrofo. Por una parte, el estrógeno placentario incrementa la masa de lactotrofos y permite el reclutamiento de los elementos de la maquinaria genética para facilitar la transcripción del gen de PRL. A la par, la progesterona favorece la maduración de los conductos y lobulillos mamarios para sensibilizarlos al efecto de la PRL, pero se opone a la transcripción del gen. De esa manera el efecto neto combinado es que durante la gestación los lactotrofos incrementan su capacidad de síntesis de PRL, la progesterona prepara a la glándula mamaria para producir leche materna y no es sino hasta el momento del alumbramiento que al descender ambos (estriol y progesterona) se puede iniciar la lactogénesis y lactopoyesis una vez que la succión incrementa la liberación de oxitocina y PRL²¹. Esto también se ve favorecido por una pérdida de sensibilidad del asa corta de retroalimentación que es determinado por el efecto del lactógeno placentario (LPh), que mantiene suprimido este mecanismo al unirse a los receptores de PRL expresados en las neuronas parvocelulares productoras de dopamina. La supresión por LPh se pierde una vez retirada la placenta, los niveles de dopamina a nivel de la eminencia media descienden y se activa la transcripción del gen de PRL, que se ve potenciado con el inicio de la succión por el recién nacido.

INTERACCIONES NEUROINMUNOENDOCRINAS EN LA LACTANCIA MATERNA

Las interacciones neuroinmunoendocrinas (INIE) se definen como la comunicación bidireccional y constante entre los sistemas inmunitario, nervioso

y endocrino por medio de la producción de citocinas, hormonas y neurotransmisores; las células que pertenecen a este sistema y, básicamente, la mayoría de las células del organismo tienen la capacidad de sintetizarlos, además de poseer receptores para estas moléculas²². Así, durante el fenómeno de lactancia, la PRL, la glándula mamaria, la oxitocina y la microbiota intestinal juegan un papel importante.

Las INIE se regulan por medio de un circuito maestro, el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, siendo este el ejemplo clásico, que además tiene efectos sobre el funcionamiento de la glándula tiroides y órganos sexuales, y tienen como finalidad regular la respuesta inflamatoria²³. Otros mecanismos que participan en esta regulación están mediados por los sistemas simpático y parasimpático que regulan a los órganos linfoides primarios y secundarios²⁴. Se ha demostrado también que participa en esta compleja regulación el nervio vago, que dentro de su trayecto inerva al bazo, al duodeno y colon de forma significativa, generando un ambiente predominantemente antiinflamatorio²⁵. El bazo forma el arco reflejo vagal, en el cual por medio de acetilcolina se modula la función de los macrófagos esplénicos para generar una respuesta antiinflamatoria²⁶. En este contexto específico, la PRL tiene un papel inmunorregulador, pudiendo tener funciones paracrinas específicas para favorecer el ambiente tolerogénico que permita el desarrollo del producto durante la gestación; en este sentido, la presencia de alteraciones inflamatorias puede tener repercusión en neurodesarrollo y podría modificar la microbiota²⁷. En la figura 1 se encuentra esquematizada la vía neuroinmunoendocrina de la lactancia²⁸. En ella se destaca que la PRL genera un reclutamiento de plasmoblastos en la glándula mamaria, que tienen preferentemente producción de inmunoglobulina A (IgA), por vías paracrinas la PRL incrementa la expresión de poli-IgR, una proteína transmembranal expresada mayormente en las superficies epiteliales que facilita la transcitosis de formas poliméricas solubles de IgA a líquidos corporales, en este caso a la leche materna²⁹. A su vez la PRL induce mayor expresión de receptores de oxitocina en los alveolos y conductos mamarios que aunado a la succión

permitirán una adecuada eyección de leche alta en IgA³⁰.

La lactancia materna tiene un papel importante en el desarrollo del eje neurogástrico del recién nacido como se mencionó previamente, ya que durante la lactancia hay proliferación de una microbiota bien equilibrada y diversa, donde encontramos bacterias como bifidobacterias y *Lactobacillus*³¹. El estudio de la microbiota mamaria ha cobrado mucha relevancia debido a la posible asociación que tiene con el desarrollo de cáncer de mama debido a la presencia de bacterias que inducen inflamación, cambios epigenéticos y modifican el metabolismo de los estrógenos³². Las microbiota de la leche materna colonizan al intestino del recién nacido y cumplen con la función de fermentar los oligosacáridos de la leche materna para desarrollar un microambiente propicio para la proliferación una microbiota equilibrada que favorezca un ambiente de tolerancia en tracto digestivo³³. También genera un perfil equilibrado Th₁/Th₂ de linfocitos³⁴ y la activación de células T reguladoras Th₃, estimuladas por los ácidos grasos de cadena corta presentes en la leche materna y la cantidad de factor de crecimiento transformante beta³⁵. La influencia de la leche materna en la microbiota intestinal también se ha considerado en la asociación con riesgo de enfermedades por disregulación del sistema inmunitario, como enfermedad inflamatoria intestinal o diabetes tipo 1³⁶. Es así que la lactancia materna es fundamental para el desarrollo del eje neurogástrico y la PRL tiene la capacidad de orquestar mecanismos en la madre y en el recién nacido para la maduración y regulación del sistema inmunitario.

En los últimos años se han relacionado las alteraciones en la maduración del eje neurogástrico por disbiosis con el desarrollo de enfermedades psiquiátricas como depresión o esquizofrenia³⁷. De forma interesante también se ha descrito el papel de la PRL en la regulación de la neurogénesis y plasticidad neuronal en el recién nacido. Al parecer en estos estados de disbiosis prevalecen bacterias gramnegativas en el duodeno que metabolizan ácidos grasos de cadena larga que tienen una acción proinflamatoria neuronal y metabólica^{38,39}, favoreciendo complicaciones metabólicas como la resistencia a la insulina y disfunción de circuitos neuronales⁴⁰. Cabe

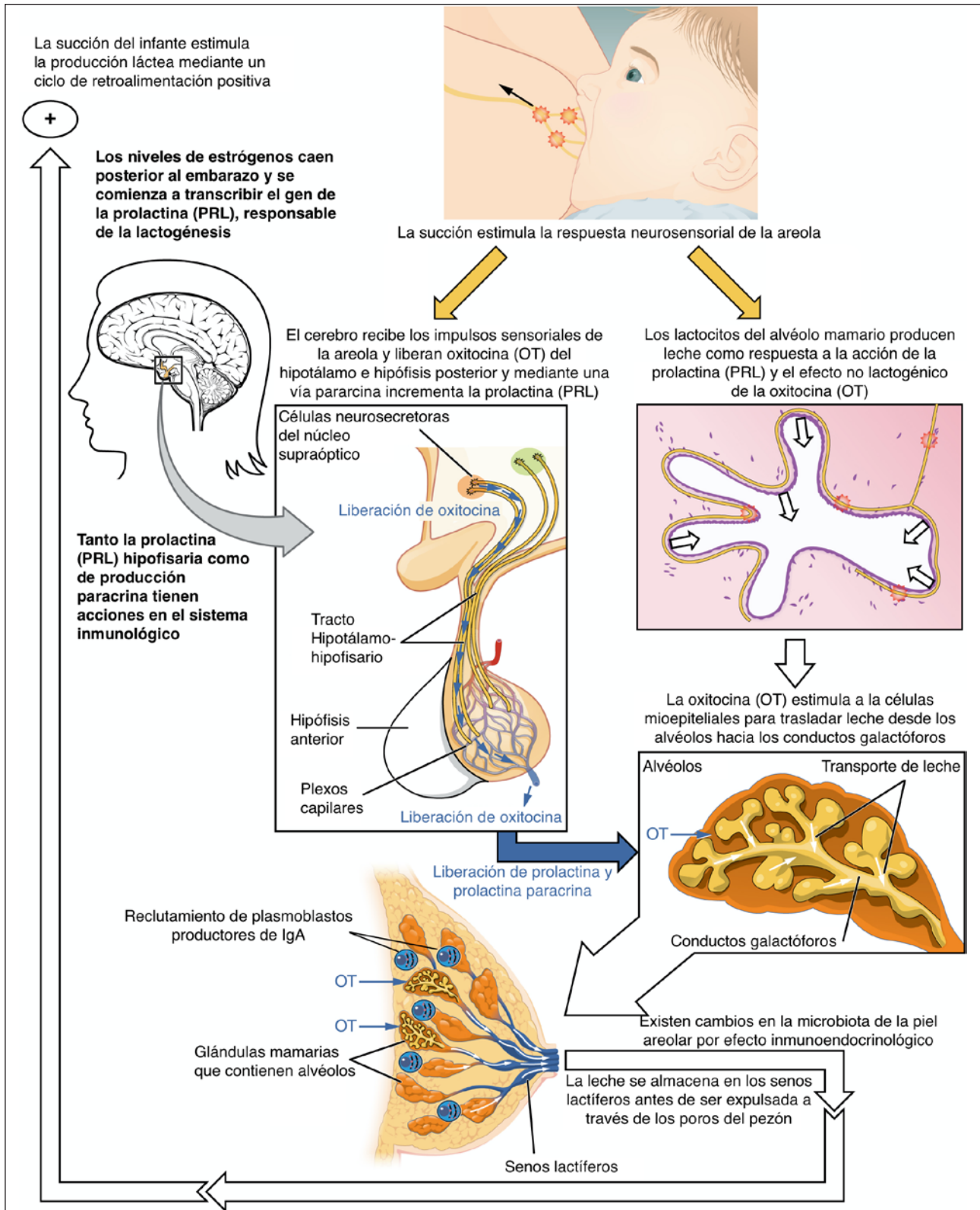


Figura 1. Vía neuroinmunoendocrina de la lactancia. Se describen los procesos de retroalimentación positiva y los efectos de la prolactina (PRL) y oxitocina (OT) en la lactogénesis (*adaptada de Gordon, et al.²⁸*). IgA: inmunoglobulina A.

destacar que los fenómenos de disbiosis no se generarían únicamente por ausencia de lactancia, la vía de nacimiento es importante, observándose que el contacto del recién nacido con la piel de la madre durante la cesárea modifica la microbiota, lo cual se ha asociado con un mayor número de infecciones de vías respiratorias durante el primer año de vida⁴¹. Por otra parte, el fenómeno inflamatorio asociado a la disbiosis activa a la enzima indolamina-2-3-dioxigenasa, la cual genera cambios en el metabolismo del triptófano, el cual se metaboliza hacia la quinurenina y sus metabolitos, disminuyendo la concentración de serotonina; este efecto inicialmente se produce en el hígado y los metabolitos generados pueden cruzar la barrera hematoencefálica y causar daño debido a que son neurotóxicos⁴²⁻⁴⁴; por otra parte, si el fenómeno inflamatorio persiste, el cambio metabólico puede generarse en las células de la microglía, aumentando el daño neurológico. A su vez, la PRL tiene la capacidad de regular la función quimiotáctica en oligodendrocitos y tiene un papel neuroprotector⁴⁵. Lo anterior ha servido para postular que la disbiosis puede ser un factor crucial para el desarrollo de enfermedades psiquiátricas y que la lactancia materna y la PRL tienen un potencial papel protector⁴⁶.

CONCLUSIONES

La lactancia materna es resultado de un proceso neuroinmunoendocrino complejo. La PRL tiene la capacidad de actuar como citocina y no solamente como hormona inductora de lactopoyesis. Es así como existen implicaciones vitales para el desarrollo del sistema nervioso y el digestivo partiendo de la influencia neuroinmunoendocrina que ejerce la PRL, es por ello que la lactancia materna además de representar un fenómeno biopsicosocial importante lleva implícitos mecanismos que es necesario conocer y tener actualizados. La lactancia materna representa un ejemplo claro de la integración de los mecanismos neuroinmunoendocrinos que son resultado de la evolución humana y que permiten entender la gran complejidad del microambiente hipofisario, interacciones inmunitarias y el papel del vínculo en el fenómeno de lactancia mismo.

FINANCIAMIENTO

El presente trabajo fue financiado por Pituitam, Clínica de Tumores Pituitarios.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Sattari M, Serwint JR, Levine DM. Maternal implications of breastfeeding: A review for the internist. *Am J Med.* 2019;132(8):912-20.
2. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and life-long effect. *Lancet.* 2016;387(10017):475-90.
3. Harris GW. Neural control of the pituitary gland. *Physiol Rev.* 1948;28(2):139-79.
4. Griffith JR. Williams Textbook of Endocrinology, 10th edition. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2004;17(3):217-218.
5. Blanco-Favela F, Legorreta-Haquet MV, Huerta-Villalobos YR, Chávez-Rueda K, Montoya-Díaz E, Chávez-Sánchez L, et al. Participación de la prolactina en la respuesta inmune. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012;69(5):329-36.
6. Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity. *Front Immunol.* 2018;9:73.
7. Gagnerault MC, Touraine P, Savino W, Kelly PA, Dardenne M. Expression of prolactin receptors in murine lymphoid cells in normal and autoimmune situations. *J Immunol.* 1993;150(12):5673-81.
8. Ramos-Martínez E, Ramos-Martínez I, Molina-Salinas G, Zepeda-Ruiz WA, Cerbon M. The role of prolactin in central nervous system inflammation. *Rev Neurosci.* 2021;32(3):323-40.
9. Matera L, Cesano A, Bellone G, Oberholtzer E. Modulatory effect of prolactin on the resting and mitogen-induced activity of T, B, and NK lymphocytes. *Brain Behav Immun.* 1992;6(4):409-17.

10. Legorreta-Haquet MV, Chávez-Rueda K, Montoya-Díaz E, Arriaga-Pizano L, Silva-García R, Chávez-Sánchez L, et al. Prolactin down-regulates CD4+CD25hiCD127low/- regulatory T cell function in humans. *J Mol Endocrinol*. 2012;48(1):77-85.
11. Legorreta-Haquet MV, Chávez-Rueda K, Chávez-Sánchez L, Cervera-Castillo H, Zenteno-Galindo E, Barile-Fabris L, et al. Function of Treg cells decreased in patients with systemic lupus erythematosus due to the effect of prolactin. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(5):e2384.
12. Matera L, Galetto A, Geuna M, Vekemans K, Ricotti E, Contarini M, et al. Individual and combined effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and prolactin on maturation of dendritic cells from blood monocytes under serum-free conditions. *Immunology*. 2000;100(1):29.
13. Matera L, Mori M, Galetto A. Effect of prolactin on the antigen presenting function of monocyte-derived dendritic cells. *Lupus*. 2001;10(10):728-34.
14. Jara LJ, Benítez G, Medina G. Prolactin, dendritic cells, and systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2008;7(3):251-55.
15. Malaguarnera L, Musumeci M, Licata F, Di Rosa M, Messina A, Musumeci S. Prolactin induces chitotriosidase gene expression in human monocyte-derived macrophages. *Immunol Lett*. 2004;94(1-2):57-63.
16. Ben-Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW. What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr Rev*. 2008;29(1):1-41.
17. Cookson J. Oestrogens, dopamine and mood. *Br J Psychiatry*. 1981;139(4):365-6.
18. Everett JW. Luteotrophic function of autografts of the rat hypophysis. *Endocrinology*. 1954;54(6):685-90.
19. Kamberi IA, Mical RS, Porter JC. Prolactin-inhibiting activity in hypophysial stalk blood and elevation by dopamine. *Experientia*. 1970;26(10):1150-1.
20. Grattan D, Tissier P. Hypothalamic control of prolactin secretion, and the multiple reproductive functions of prolactin. En: Plant TM, Zeleznik AJ. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. Elsevier; 2015. pp. 469-526.
21. Kansra S, Chen S, Bangaru MLY, Sneade L, Dunckley JA, Ben-Jonathan N. Selective estrogen receptor down-regulator and selective estrogen receptor modulators differentially regulate lactotroph proliferation. *PLoS One*. 2010;5(4):e10060.
22. Akmaev IG, Grinevich V V. From neuroendocrinology to neuroimmunendocrinology. *Bull Exp Biol Med*. 2001;131(1):15-23.
23. Webster JI, Tonelli L, Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu Rev Immunol*. 2002;20(1):125-63.
24. Jänig W. Sympathetic nervous system and inflammation: A conceptual view. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2014;182:4-14.
25. Wang H-X, Wang Y-P. Gut microbiota-brain axis. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(19):2373-80.
26. Zila I, Mokra D, Kopincova J, Kolomaznik M, Javorka M, Kalkovska A. Vagal-immune interactions involved in cholinergic anti-inflammatory pathway. *Physiol Res*. 2017;66(Suppl 2):S139-S145.
27. Vieira Borba V, Shoenfeld Y. Prolactin, autoimmunity, and motherhood: when should women avoid breastfeeding? *Clin Rheumatol*. 2019;38(5):1263-70.
28. Gordon Betts J, Young KA, Wise JA, Johnson E, Poe B, Kruse DH, et al. Lactation. In: *Anatomy and Physiology*. Houston, Texas: OpenStax;2013.
29. Tuailon E, Valea D, Becquart P, Al Tabaa Y, Meda N, Bollere K, et al. Human milk-derived B cells: A highly activated switched memory cell population primed to secrete antibodies. *J Immunol*. 2009;182(11):7155-62.
30. Augustine RA, Ladyman SR, Bouwer GT, Alyousif Y, Sapsford TJ, Scott V, et al. Prolactin regulation of oxytocin neurone activity in pregnancy and lactation. *J Physiol*. 2017;595(11):3591-605.
31. Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C. Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health. *Nutrients*. 2020;12(4):1039.
32. Eslami-S Z, Majidzadeh-A K, Halvaei S, Babapirali F, Esmaeili R. Microbiome and breast cancer: New role for an ancient population. *Front Oncol*. 2020;10:120.
33. Walker BJ, Long JB, Sathiamoorthy M, Birstler J, Wolf C, Bosenberg AT, et al. Complications in pediatric regional anesthesia. *Anesthesiology*. 2018;129(4):721-32.
34. Kaplan JL, Shi HN, Walker WA. The role of microbes in developmental immunologic programming. *Pediatr Res*. 2011;69(6):465-72.
35. Weiner HL. Oral tolerance: immune mechanisms and the generation of Th3-type TGF-beta-secreting regulatory cells. *Microbes Infect*. 2001;3(11):947-54.
36. Kalra B, Gupta Y, Kalra S. Breast feeding: preventive therapy for type 2 diabetes. *J Pak Med Assoc*. 2015;65(10):1134-6.
37. Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med*. 2014;20(9):509-18.
38. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7(3):189-200.
39. Russo R, Cristiano C, Avagliano C, De Caro C, La Rana G, Raso GM, et al. Gut-brain axis: Role of lipids in the regulation of inflammation, pain and CNS diseases. *Curr Med Chem*. 2018;25(32):3930-52.
40. Saad MJA, Santos A, Prada PO. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. *Physiology*. 2016;31(4):283-93.
41. Reyman M, van Houten MA, van Baarle D, Bosch AATM, Man WH, Chu MLJN, et al. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nat Commun*. 2019;10(1):1-12.
42. Brundin L, Sellgren CM, Lim CK, et al. An enzyme in the kynurenine pathway that governs vulnerability to suicidal behavior by regulating excitotoxicity and neuroinflammation. *Transl Psychiatry*. 2016;6(8):e865-e865. doi:10.1038/tp.2016.133
43. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology*. 2017;112(Pt B):399-412.
44. Cervenka I, Agudelo LZ, Ruas JL. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science*. 2017;357(6349):eaaf9794.
45. Garrison AM, Parrott JM, Tuñon A, Delgado J, Redus L, O'Connor JC. Kynurenine pathway metabolic balance influences microglia activity: Targeting kynurenine monooxygenase to dampen neuroinflammation. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;94:1-10.
46. Wang Y, Kasper LH. Brain, behavior, and immunity. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun*. 2014;38:1-12.