

## **2FUCOSILACTOSE : A CHAVE PARA O DESENVOLVIMENTO SAUDÁVEL ATRAVÉS DO LEITE MATERNO**

### **2FUCOSYLLACTOSE: THE KEY TO HEALTHY DEVELOPMENT THROUGH BREAST MILK**

**Elieanae da Silva Gomes**

Doutoranda em Ciências de Alimentos- UEM

**Amábile Mariano Marques**

Graduanda em Engenharia de Alimentos -UEM

**Caroline Wolf Trentini Schipfer**

Doutoranda em Ciências de Alimentos- UEM

**Dulciler Nelo Mariano**

Graduada em Pedagogia- UNOPAR

**Fernanda Francielle de Castro**

Docente em Gastronomia- SENAC

**Lainy Waleska de Brito Sodré**

Doutoranda em Ciências de Alimentos- UEM

**Maria Fernanda Miriani Vignoto**

Mestranda em Biociências e Fisiopatologia- UEM

**Naeli Cristina Lavarena**

Graduanda em Engenharia de Alimentos – UEM

**Samira Goldberg Rego Barbosa**

Doutoranda em Enfermagem- UEM

**Tayane Siqueira Garcia Alves**

Graduanda em Engenharia de Alimentos - UEM

**Veridiana de Almeida Flores de Oliveira**

Mestranda em Ciências de Alimentos- UEM

**Oscar de Oliveira Santos Júnior**

Doutor em Química- UEM

#### **RESUMO**

O oligossacarídeo 2'-fucosilactose (2'FL)   um dos componentes mais proeminentes e funcionalmente significativos do leite humano. Este capítulo oferece uma análise abrangente das características bioquímicas do 2'FL, explorando sua estrutura, mecanismos de a o e seus múltiplos benefícios para a saúde infantil. Como um potente prebiótico, o 2'FL desempenha um papel crucial na promo o do crescimento de bactérias benéficas no intestino, contribuindo para a saúde intestinal e imunológica dos lactentes. Além de suas fun es prebióticas, o 2'FL também exerce um efeito protetor contra patógenos, auxiliando na defesa imunológica durante os primeiros meses de vida. Pesquisas recentes têm demonstrado que este oligossacarídeo pode influenciar positivamente o desenvolvimento cognitivo e reduzir o risco de infec es

e doenças inflamatórias. O capítulo também aborda o papel do 2'FL na modulação do microbioma intestinal e suas implicações para a saúde a longo prazo, enfatizando sua importância como um componente essencial do leite materno para o desenvolvimento saudável do bebê.

**Palavras-chave:** Leite Humano. Oligossacarídeo do leite humano. Benefícios do 2'FL. Nutrição infantil. Fórmulas infantis.

## ABSTRACT

The oligosaccharide 2'-fucosyllactose (2'FL) is one of the most prominent and functionally significant components of human milk. This chapter offers a comprehensive analysis of the biochemical characteristics of 2'FL, exploring its structure, mechanisms of action and its multiple benefits for infant health. As a potent prebiotic, 2'FL plays a crucial role in promoting the growth of beneficial bacteria in the gut, contributing to the intestinal and immune health of infants. In addition to its prebiotic functions, 2'FL also exerts a protective effect against pathogens, aiding immune defense during the first months of life. Recent research has shown that this oligosaccharide can positively influence cognitive development and reduce the risk of infections and inflammatory diseases. The chapter also looks at the role of 2'FL in modulating the gut microbiome and its implications for long-term health, emphasizing its importance as an essential component of breast milk for healthy baby development.

**Keywords:** Human milk. Human milk oligosaccharide. Benefits of 2'FL. Infant nutrition. Infant formulas.

## 1 INTRODUÇÃO

O leite humano é amplamente reconhecido como o alimento ideal para recém-nascidos e lactentes, proporcionando não apenas a nutrição essencial, mas também uma série de benefícios bioativos que apoiam o desenvolvimento e a saúde a longo prazo. Sua composição é altamente complexa, contendo uma mistura única de macronutrientes, como proteínas, gorduras e carboidratos, além de micronutrientes, vitaminas, minerais, enzimas, hormônios, e compostos bioativos, incluindo anticorpos e fatores imunológicos (Özdemir *et al.*,2023).

O leite humano é uma fonte rica e diversificada de oligossacarídeos, dos quais o 2'-fucosilactose (2'FL) é um dos mais abundantes e estudados. O 2'FL é um oligossacarídeo único, composto por uma molécula de lactose unida a uma molécula de fucose. Este composto desempenha um papel fundamental no desenvolvimento do sistema imunológico do bebê, além de oferecer uma série de outros benefícios à saúde (Liu *et al.*,2022).

O 2'FL tem sido amplamente reconhecido por sua capacidade de atuar como prebiótico, promovendo o crescimento de bactérias benéficas no intestino, como as bifidobactérias. Estas bactérias desempenham um papel crucial na manutenção da saúde intestinal, protegendo contra patógenos e contribuindo para a maturação do sistema imunológico. Além disso, o 2'FL tem sido associado à proteção contra infecções e à modulação de respostas inflamatórias, o que pode reduzir o risco de doenças alérgicas e autoimunes (Zhou *et al.*,2021).

Os avanços na ciência do leite humano têm destacado o 2'FL como um componente chave na promoção da saúde infantil, tanto em termos de nutrição quanto de desenvolvimento imunológico Neste

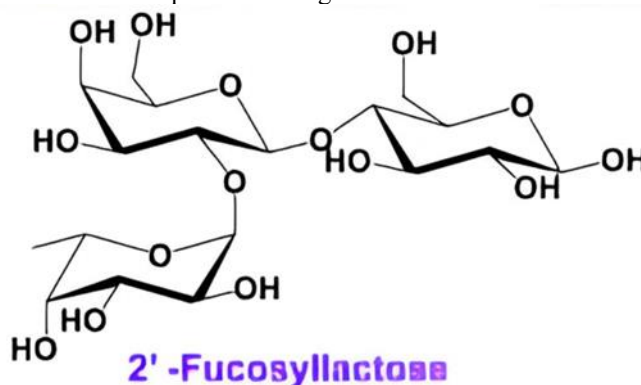
contexto o capítulo apresenta as propriedades bioquímicas do 2'FL, seus mecanismos de ação, suas funções e os potenciais benefícios à saúde, comparações com a adição em fórmulas infantis, implicações para a saúde pública e nutrição infantil fornecendo uma visão abrangente sobre a importância deste.

## 2 OLIGOSSACARÍDEO 2'-FUCOSIL-LACTOSE E SUAS FUNÇÕES

No vasto campo da ciência, o leite humano (LH) é reconhecido por desempenhar papel essencial na saúde. Entre os compostos do LH, o oligossacarídeo 2'-FL se destaca, representando até 30% do total de oligossacarídeos presentes no leite, o que realça sua importância para a saúde neonatal. A concentração de 2'-FL no leite humano é particularmente alta durante os primeiros meses de vida, quando a proteção imunológica e o desenvolvimento intestinal do recém-nascido são críticos. Este oligossacarídeo tem atraído atenção crescente por suas propriedades imunomoduladoras e prebióticas, que desempenham um papel vital no desenvolvimento do sistema imunológico do bebê e na proteção contra infecções, além de que seus benefícios potenciais afetam, também, as fases de gravidez, lactação e menopausa da mulher (BAI *et al.*, 2023; SANTANA *et al.*, 2024).

A estrutura química do 2'-FL (Figura 1) é composta por dois açúcares simples — a galactose e a glicose — unidos por uma ligação  $\beta$ -1,4, com uma unidade adicional de fucose ligada ao carbono 2 da galactose. Esta configuração confere ao 2'-FL características que o tornam um componente essencial do leite materno. A presença de fucose tem importância no que se refere à interação com receptores específicos em células no sistema imunológico e na microbiota intestinal (DINLEYICI *et al.*, 2023).

Figura 1. Estrutura química do oligossacarídeo 2'-fucosil-lactose



No LH, destacam-se o 2'-FL, o 3'-sialil-lactose (3'-SL) e o lacto-N-tetraose (LNT). O 2'-FL, com uma unidade de fucose ligada à lactose, traz vantagens à saúde já conhecidas, principalmente por servir como substrato para bactérias benéficas no intestino. O 3'-SL, contendo ácido siálico, oferece proteção adicional contra patógenos, embora em menor concentração que o 2'-FL. O LNT, por sua vez, com sua estrutura linear de quatro açúcares, é crucial para a saúde intestinal. Esses oligossacarídeos são importantes para a saúde durante a infância e têm potencial para aplicações nutricionais e terapêuticas (BAI *et al.*, 2023).

A compreensão detalhada do 2'-FL, de sua estrutura e características até suas funções, é fundamental para aproveitar ao máximo suas propriedades na promoção da saúde tanto do recém-nascido durante sua fase de amamentação, quanto para a mulher durante a geração de leite materno por seu organismo (BODE *et al.*, 2020). Dessa forma é muito vantajoso agregar essas características do 2'-FL pois definem o quão importante são seus benefícios.

### **3 BENEFÍCIOS PARA SAÚDE DO BEBÊ**

O leite humano é rico em muitos compostos bioativos, possui mais de 200 tipos de HMOs, estruturas complexas que promovem as bifidobactérias, evitam o crescimento e a adesão de patógenos de microrganismos, diminuem as respostas inflamatórias, melhoram a função de barreira da mucosa e também podem estar envolvidos no desenvolvimento cognitivo infantil (Tonon *et al.*, 2023).

Atualmente, sabe-se que o 2'FL é o mais importante e prevalente. Esses oligossacarídeos constituem o terceiro componente sólido mais significativo do leite materno, ficando atrás apenas da lactose e dos lipídeos. Eles são resistentes tanto às enzimas digestivas quanto ao baixo pH gástrico (Vandenplas *et al.*, 2020).

Entre eles, 2'-FL e lacto-N-neotetraose (LNnT) estão presentes em níveis de 0,7 a 3,4 g L<sup>-1</sup> e 0,3-1,0 g L<sup>-1</sup>, respectivamente, correspondendo a até 40% dos HMOs no leite humano. Estudos clínicos têm demonstrado que a inclusão de 2'-FL em fórmula infantil é segura e proporciona benefícios significativos para a saúde infantil, como menor relato de bronquite e doenças do trato respiratório inferior, e também menor uso de antibióticos nos primeiros 12 meses de vida, associados a uma modulação benéfica no desenvolvimento da microbiota (Tonon *et al.*, 2023).

Em estudo realizado nos EUA com 50 crianças, com análise do leite materno (1° e 6° mês) e avaliado o desenvolvimento cognitivo aos 2 anos de idade, os resultados mostraram que, no primeiro mês, a frequência da amamentação foi diretamente relacionada ao aumento de 2'FL no leite materno e, no sexto mês, com o aumento dos níveis de Lacto-N-hexaose (LNH) e Fucosil-LNH (FLNH) tais benefícios apresentados nessa fase levaram à melhores resultados na avaliação neurocognitiva dessas crianças (BERGER *et al.*, 2020). O que caracteriza é o seu mecanismo de ação avaliado de acordo com a concentração ,composição de 2'FL.

### **4 MECANISMO DE AÇÃO**

O leite materno humano é uma fonte rica de nutrientes, vitaminas, minerais, proteínas, gorduras e carboidratos essenciais para o crescimento e desenvolvimento saudável do bebê. Estudos indicam que o leite humano, por si só, é suficiente para garantir a nutrição adequada até os 6 meses de vida (RIBEIRO *et al.*, 2024). Ele oferece, inúmeras vantagens, destacando-se na proteção contra doenças alérgicas, desnutrição, doenças digestivas, obesidade, cáries e na redução da morbidade em crianças prematuras.

Além disso, o leite humano auxilia na maturação do sistema gastrointestinal e contribui para o desenvolvimento psicomotor da criança (PALHETA *et al.*, 2021).

Os oligossacarídeos do leite humano (HMOs) abrangem duas principais áreas, sendo elas o papel como prebióticos, e, como agentes antimicrobianos anti adesivos. A função prebiótica é explicada pela incapacidade dos bebês de digerir esses carboidratos complexos, já que carecem de glicosidases digestivas. Entretanto, os microrganismos benéficos presentes no intestino dos bebês conseguem metabolizar os HMOs, que chegam intactos ao intestino grosso (CRAFT *et al.*, 2019).

Os HMOs possuem lactose na extremidade redutora, que pode ser alongada por dissacarídeos contendo galactose e N-acetilactosamina, além de sialilação nas ligações  $\alpha$ 2-3 e  $\alpha$ 2-6 e fucosilação nas ligações  $\alpha$ 1-2,  $\alpha$ 1-3 e  $\alpha$ 1-4. A fucosilação dos HMOs é catalisada por enzimas fucosiltransferases, cuja expressão é fortemente influenciada por fatores genéticos. Um exemplo é polimorfismos de nucleotídeo único no gene que codifica a fucosiltransferase 2 (FUT2) podem introduzir um códon de parada prematuro, inativando a enzima e resultando em uma quase total ausência de HMOs  $\alpha$ 1-2-fucosilados, como a 2'-fucosillactose (2'FL) ou a lacto-N-fucopentaose 1 (LNFP1), (LAGSTROM *et al.*, 2020).

Em seguida, eles são fermentados seletivamente pela flora comensal, proporcionando a essas bactérias uma vantagem competitiva sobre os patógenos. A função antiadesiva dos HMOs é atribuída à semelhança estrutural entre os oligossacarídeos e diversos glicanos presentes na superfície celular. Graças a essa similaridade, os HMOs podem atuar como ligantes solúveis que imitam os receptores de glicanos na superfície de patógenos e agentes de virulência, impedindo sua adesão às células hospedeiras (CRAFT *et al.*, 2019).

Os oligossacarídeos que são ingeridos chegando no intestino grosso, onde são metabolizados pela microbiota intestinal ou eliminada sem alterações nas fezes do bebê, seguem para os órgãos além do trato gastrointestinal, como o fígado, cérebro, sistema respiratório e renal, podendo impactar não apenas a microbiota intestinal, mas também exercer efeitos sistêmicos. Dessa forma, desempenham diversas funções, como a modulação da microbiota intestinal dos lactentes (MENDES , 2023).

Os benefícios diretos dos HMO na função intestinal, que complementam os amplos benefícios indiretos resultantes da fermentação microbiana dos oligossacarídeos são o 3-FL que estimula a produção de mucina e de peptídeos antimicrobianos nas células caliciformes, e o 2-FL que pode ter um efeito semelhante na função das células caliciformes quando também estão presentes estressores inflamatórios. Tanto o 2-FL e 3-FL parecem estimular a maturação do glicocálix, uma fina camada de glicoproteínas proteínas na superfície das células epiteliais que está na base da barreira do muco intestinal (HILL *et al.* ,2021; MENDES , 2023).

## 5 COMPARAÇÕES COM FÓRMULAS INFANTIS

Estudos recentes demonstram os benefícios significativos da adição de 2'-F), em fórmulas infantis. Tanto em estudos clínicos quanto pré-clínicos têm sido avaliado o impacto dessa adição em diversos

aspectos da saúde infantil, alguns sugerem que os sistemas gastrointestinal e imunológico são os que mais se beneficiam da ingestão de oligossacarídeos do leite humano (HMO) (Pérez-Escalantea *et al.*, 2022).

Em um estudo clínico classifica que a composição da microbiota de um grupo alimentado com fórmula contendo 2'-FL (1 g/L) apresentou uma diferença significativa aos 2 meses de idade, mas não aos 3 meses, trazendo a composição microbiana um pouco mais próxima da dos bebês amamentados. O desenvolvimento da composição da microbiota foi analisado por meio de culturas fecais incubadas com 2'-FL de três bebês amamentados e três alimentados com fórmula. A composição inicial do microbioma variava de acordo com o tipo de alimentação e a capacidade de degradar o 2'-FL (Dinleyici,*et al.*, 2023).

O 2'-FL pode fortalecer a barreira intestinal e ajudar a prevenir a adesão de bactérias patogênicas, reduzindo assim o risco de infecções gastrointestinais e respiratórias (Pérez-Escalantea *et al.*, 2022).

Outra investigação realizada com bebês alimentados com fórmula contendo 2'-FL, *Bifidobacterium lactis*, ácido araquidônico (ARA), ácido docosahexaenóico (DHA) e nucleotídeos, proporcionam ao corpo da criança todos os nutrientes necessários. Ademais, pode reduzir a progressão dos sinais clínicos da dermatite atópica e diminuir o uso de medicamentos. Houve ainda melhora nos parâmetros de altura e peso, desenvolvimento proporcional da criança, aumento no número de eritrócitos (eritrócitos), hemoglobina (Hb), volume celular médio (VCM), diminuição do número de leucócitos e nivelamento dos sinais cutâneos de dermatite atópica (BEZRUK *et al.*, 2022).

O leite materno é reconhecido por reduzir o risco de enterocolite necrosante (NEC) em bebês prematuros, embora o mecanismo dessa proteção ainda não seja totalmente compreendido. Uma investigação ofereceu novos *insights* sobre como os oligossacarídeos do leite humano (HMO) ajudam a prevenir a NEC. Utilizando modelos *in vivo* e *in vitro*, foi demonstrado que os HMOs fortalecem a barreira intestinal, aumentando o número de células caliciformes e a expressão de mucina. O estudo pré-clínico demonstrado ainda assegura que o 2'-FL pode inibir a adesão de patógenos a células epiteliais intestinais e respiratórias, protegendo assim contra infecções como *E. coli* e vírus respiratórios. (Wu *et al.*, 2019).

Outras evidências emergentes de estudos em modelos pré-clínicos sugerem que o 2'-FL pode desempenhar um papel no desenvolvimento cognitivo, potencialmente melhorando funções cognitivas em bebês ao apresentar junto com outros dois compostos um efeito pró-mielinizante. O estudo analisou especificamente os efeitos dos nutrientes (2'-FL, osteopontina (OPN), ácido docosahexaenóico (DHA), em função neurocognitiva e estrutura cerebral, resultando em efeito sinérgico na proliferação, maturação e diferenciação de células precursoras de oligodendrócitos (OPCs) em oligodendrócitos maduros (OLs) (XIE *et al.*, 2022).

## **6 IMPLICAÇÕES DO 2'-FUCOSIL-LACTOSE PARA A SAÚDE PÚBLICA E NUTRIÇÃO INFANTIL**

A exposição precoce do 2'FL, logo nos primeiros meses de vida, tem a capacidade de moldar a bionomia da microbiota intestinal, influenciando a homeostase das células imunológicas e modulando a



susceptibilidade à inflamação alérgica ao longo da vida (BOZORGMEHR *et al.*, 2023). Além disso, estudos apontam que o 2'FL exerce efeitos protetores na periferia cerebral, atuando na indução de linfócitos e expressão de interleucinas, bem como IL-8, IL-1b e MIP-2, apresentando propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetores no cérebro em casos de hemorragia intracerebral (HUNG *et al.*, 2021)

O acesso a cuidados da saúde, a necessidade de empregos fora de casa e situações incomuns onde a amamentação é contraindicada, como em casos de mães submetidas à radioterapia, uso de certos fármacos ou presença de doenças infecciosas transmissíveis transferidos através do leite, podem apresentar desafios na amamentação exclusiva e a longo prazo (HILL; BUCK, 2023). Nesse contexto, de acordo com Cheng e Yeung (2021) a alimentação com leite materno é a melhor opção para a nutrição e o desenvolvimento dos bebês. Portanto, quando o leite materno não é adequado ou não está disponível, a fórmula infantil suplementada com oligossacarídeos pode ser considerada uma alternativa viável representando um avanço significativo para a saúde pública.

A fortificação de fórmulas infantis enriquecidas com 2'FL é bem tolerada e segura, apresentando resultados satisfatórios com testes em bebês. Demonstrou diminuição da incidência de bactérias oportunistas, conferiu benefícios importantes à imunidade e à saúde intestinal, como um potente probiótico e modulador imunológico inflamatório (ALLIET *et al.*, 2022; HILL *et al.*, 2023). Ademais, a fortificação das fórmulas com oligossacarídeos, bem como o 2'FL visa replicar os benefícios imunológicos e nutricionais do leite materno, promovendo uma saúde semelhante à dos bebês amamentados (MONACO *et al.*, 2023).

## 7 CONCLUSÃO

O 2'-fucosilactose (2'FL) destaca-se como um dos componentes mais importantes e multifuncionais do leite humano, desempenhando papéis cruciais no desenvolvimento e na saúde infantil. Ao longo deste capítulo, exploramos a estrutura única do 2'FL, seus mecanismos de ação como um potente prebiótico, e suas múltiplas funções na promoção da saúde intestinal e imunológica. A capacidade do 2'FL de promover o crescimento de bactérias benéficas e proteger contra patógenos sublinha sua importância na formação de um microbioma intestinal saudável e na prevenção de infecções nos primeiros meses de vida.

Além de suas propriedades imunológicas e prebióticas, o 2'FL tem mostrado potencial em influenciar positivamente o desenvolvimento cognitivo e reduzir o risco de doenças inflamatórias, indicando que seus benefícios podem se estender muito além da infância. Com os avanços contínuos na pesquisa sobre o leite humano, o 2'FL está sendo cada vez mais reconhecido não apenas como um componente essencial do leite materno, mas também como um alvo potencial para a formulação de produtos infantis que busquem replicar os benefícios do leite materno.

Em suma, o 2'FL representa um elo vital entre a amamentação e o desenvolvimento saudável, reforçando a importância do aleitamento materno como a melhor forma de nutrição para os lactentes. Este



oligossacarídeo, com suas complexas interações biológicas, continua a ser uma área de intensa pesquisa e interesse, com implicações significativas para a saúde pública e a nutrição infantil.

### **AGRADECIMENTOS**

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPQ.



## REFERÊNCIAS

- ALLIET, P. et al. Safety and efficacy of a probiotic-containing infant FÓRMULA supplemented with 2'-fucosyllactose: a double-blind randomized controlled trial. *Nutrition Journal*, v. 21, n. 1, 1 dez. 2022.
- BAI, W. et al. Effects of functional oligosaccharide on regulating gut microbiota in obese mice: a short review. *Food Science and Technology*, v. 43, 2023.
- BERGER, P. K. et al. Human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose links feedings at 1 month to cognitive development at 24 months in infants of normal and overweight mothers. *PLOS Medicine*. 15(2): e0228323, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228323>. Acesso em: 26 ago. 2024.
- BEZRUK, V. V.; GODOVANETS, O. S.; BURIK, O. H.; VOYTKEVICH, N. I.; MAKAROVA, O. V.; YURKIV, O. I.; SHKROBANETS, I. D. The use of hydrolyzed FÓRMULAS as a method of correction of feeding and clinical rehabilitation of infants with atopy signs. *Journal of Medicine and Life*, v. 15, n. 12, p. 1536, 2022.
- BODE, L. Human Milk Oligosaccharides: Structure and Functions. *Nestlé Nutrition Institute*, v. 94, p. 115–123, 2020.
- CABRAL et al. A importância do aleitamento materno nos primeiros meses de vida. *Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro*, v. 2, 2023;
- CRAFT, K. M.; TOWNSEND, S. D. Mother Knows Best: Deciphering the Antibacterial Properties of Human Milk Oligosaccharides. *Accounts of Chemical Research*, v. 52, n. 3, p. 760–768, 19 mar. 2019.
- COULET, M.; PHOTHIRATH, P.; ALLAIS, L.; SCHILTER, B. Pre-clinical safety evaluation of the synthetic human milk, nature-identical, oligosaccharide 2'-O-Fucosyllactose (2' FL). *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 68, n. 1, p. 59-69, 2014.
- CHENG, Y. J.; YEUNG, C. Y. Recent advance in infant nutrition: Human milk oligosaccharides. *Pediatrics and Neonatology Elsevier (Singapore) Pte Ltd*, 1 jul. 2021.
- DAVIS, J. C.; LEWIS, Z. T.; KRISHNAN, S.; BERNSTEIN, R. M. et al. Growth and Morbidity of Gambian Infants are Influenced by Maternal Milk Oligosaccharides and Infant Gut Microbiota. *Sci Rep*, 7, p. 40466, Jan 2017.
- DINLEYICI, M.; BARBIEUR, J.; DINLEYICI, E. C.; VANDENPLAS, Y. Functional effects of human milk oligosaccharides (HMOs). *Gut Microbes*, v. 15, n. 1, 2023.
- HILL, D. R.; BUCK, R. H. Infants Fed Breastmilk or 2'-FL Supplemented Fórmula Have Similar Systemic Levels of Microbiota-Derived Secondary Bile Acids. *Nutrients*, v. 15, n. 10, 1 maio 2023.
- HILL, D. R.; CHOW, J. M.; BUCK, R. H. Multifunctional benefits of prevalent hmos: Implications for infant health. *Nutrients MDPI*, , 1 out. 2021.
- HUANG, D.; YANG, K.; LIU, J.; XU, Y.; WANG, R.; LIU, B.; FENG, L. Metabolic engineering of *Escherichia coli* for the production of 2'-fucosyllactose and 3-fucosyllactose through modular pathway enhancement. *Metabolic Engineering*, v. 41, p. 23-28, 2017.
- HUNG, T. W. et al. Human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose induces neuroprotection from intracerebral hemorrhage stroke. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 18, 1 set. 2021.

LAGSTROM, H. et al. Associations between human milk oligosaccharides and growth in infancy and early childhood. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.111, n.4, p.769-778, 2020.

LIU, Yuanlin et al. Strategies for enhancing microbial production of 2'-fucosyllactose, the most abundant human milk oligosaccharide. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 70, n. 37, p. 11481-11499, 2022.

McGuire, M.K.et al., What's normal? Oligosaccharide concentrations and profiles in milk produced by healthy women vary geographically. *Am J Clin Nutr.* 2017, 105 (5), 1086-100

MENDES ALCOVA SANTANA, S. A Importância dos Oligossacarídeos do Leite Humano na Saúde Infantil. *UNICIÊNCIAS*, v. 27, n. 2, p. 122–129, 13 dez. 2023.

MONACO, M. H. et al. FÓRMULA supplementation with human and bovine milk oligosaccharides modulates blood IgG and T-helper cell populations, and ex vivo LPS-stimulated cytokine production in a neonatal preclinical model. *Frontiers in Immunology*, v. 14, 2023.

ÖZDEMİR, Senem Alkan; ŞAHİN, Özlem Naciye; BRIANA, Despina D. Composição do leite humano: nutrientes e fatores bioativos. Em: *Amamentação e programação metabólica*. Cham: Springer International Publishing, 2023. p. 3-15.

PALHETA, Quezia Aline Ferreira; AGUIAR, Maria de Fatima Rodrigues. Importância da assistência de enfermagem para a promoção do aleitamento materno. *Revista Eletrônica Acervo Enfermagem*, v. 8, p. e5926-e5926, 2021.

PÉREZ-ESCALANTE, E.; ALATORRE-SANTAMARÍA, S.; CASTAÑEDA-OVANDO, A.; SALAZAR-PEREDA, V.; BAUTISTA-ÁVILA, M.; CRUZ-GUERRERO, A. E.; FLORES-AGUILAR, J. F.; GONZÁLEZ-OLIVARES, L. G. Human milk oligosaccharides as bioactive compounds in infant FÓRMULA: recent advances and trends in synthetic methods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 62, n. 1, p. 181-214. 2022.

REVERRI, Elizabeth J.; DEVITT, Amy A.; KAJZER, Janice A.; BAGGS, Geraldine E.; BORSCHEL, Marlene W. Review of the Clinical Experiences of Feeding Infants FÓRMULA Containing the Human Milk Oligosaccharide 2'-Fucosyllactose. *Nutrients*, Basel, v. 10, n. 10, p. 1346, 2018.

RIBEIRO, Bruna Emanuely Sousa et al. A IMPORTÂNCIA DO LEITE MATERNO PARA O CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO INFANTIL. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, n. 2, p. 213-221, 2024.

SANTANA, S. M.; NETO, A. B. A Importância dos Oligossacarídeos do Leite Humano na Saúde Infantil. *UNICIÊNCIAS*, [S. l.], v. 27, n. 2, p. 122–129, 2024;

STANLEY, P.; CUMMINGS, R. Chapter 14: Structures Common to Different Glycans. In: VARKI, A.; CUMMINGS, R., et al (Ed.). *Source Essentials of Glycobiology*. 2 ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2017.

Tonon, K.M.; Morais, M.B.; Abrão, A.C.F.V; Miranda, A.; Morais, T.B., Maternal and Infant Factors Associated with Human Milk Oligosaccharides Concentrations According to Secretor and Lewis Phenotypes. *Nutrients* 2019.

Vandenplas Y, de Halleux V, Arciszewska M, Lach P, Pokhylko V, Klymenko V, Schoen S, Abrahamse-Berkeveld M, Mulder KA, Porcel Rubio R, On Behalf Of The Voyage Study Group. A Partly Fermented Infant Fórmula with Postbiotics Including 3'-GL, Specific Oligosaccharides, 2'-FL, and Milk Fat Supports

Adequate Growth, Is Safe and Well-Tolerated in Healthy Term Infants: A Double-Blind, Randomised, Controlled, Multi-Country Trial. *Nutrients*. 2020 Nov 20;12(11):3560. doi: 10.3390/nu12113560. PMID: 33233658; PMCID: PMC7699816;

WU, Richard You et al. Human milk oligosaccharides increase mucin expression in experimental necrotizing enterocolitis. *Molecular nutrition & food research*, v. 63, n. 3, p. 1800658, 2019.

XIE, Q., ZHANG, Y., ZHANG, J., CUI, D., ZHOU, Q., GUO, M. Promotion effect of the blend containing 2'-FL, OPN and DHA on oligodendrocyte progenitor cells myelination in vitro. *Frontiers in Nutrition*, v. 10, n. 9, p. 1054431, 2022.

Zhang Y, Lin Y, He J, Song S, Luo Y, Lu Y, Chen S, Wang Q, Li Y, Ren F, Guo H. Milk-derived small extracellular vesicles: a new perspective on dairy nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023 Oct 11:1-22. doi: 10.1080/10408398.2023.2263573. Epub ahead of print. PMID: 37819268.Z

ZHOU, Wenting et al. Biotechnological production of 2'-fucosyllactose: a prevalent fucosylated human milk oligosaccharide. *ACS Synthetic Biology*, v. 10, n. 3, p. 447-458, 2021.