

# Limosilactobacillus fermentum CECT5716: Klinický potenciál probiotického kmene izolovaného z mateřského mléka

Metehan Ozen, Hugues Piloquet and Monika Schaubeck

publikováno v



*nutrients*



*nutrients*



Review

---

# *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716: Clinical Potential of a Probiotic Strain Isolated from Human Milk

---

Metehan Ozen, Hugues Piloquet and Monika Schaubeck

Special Issue

---

Effects of Breast Milk and Formula on Infant Intestinal Health and the  
Infant Gut Microbiome

Edited by

Dr. Diana H. Taft



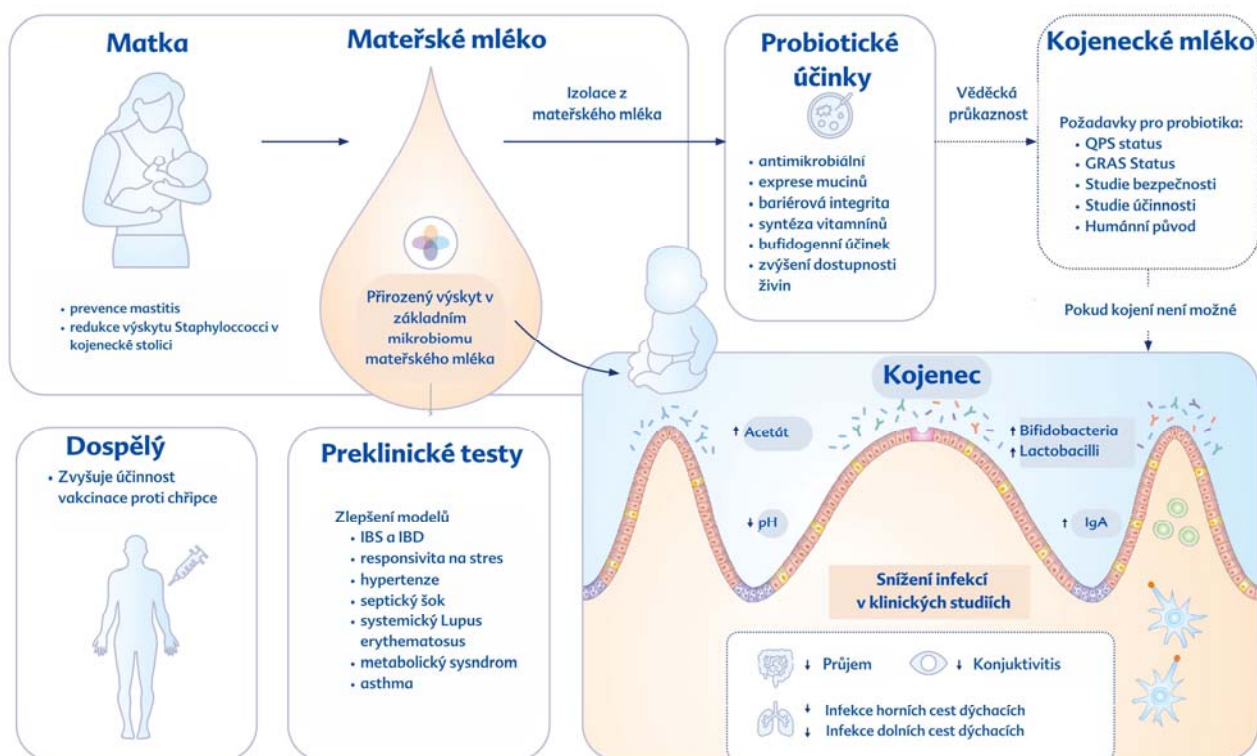
<https://doi.org/10.3390/nu15092207>

## Limosilactobacillus fermentum CECT5716: Klinický potenciál probiotického kmene izolovaného z mateřského mléka

Metehan Ozen<sup>1</sup>, Hugues Piloquet<sup>2</sup> a Monika Schaubeck<sup>3,\*</sup>

**Abstrakt:** Kojení je pro kojence ideální výživou. Mateřské mléko obsahuje množství funkčních složek, které podporují rozvoj imunitního systému. Na tomto ochranném účinku se podílí převážně mikrobiota mateřského mléka. To je zprostředkováno různými mechanismy, jako je antimikrobiální účinek, vyloučení patogenů a integrity bariéry, příznivé účinky na gastrointestinální mikrobiotu, syntéza vitaminů, posílení imunity, vylučované probiotické faktory a postbiotické mechanismy. Mateřské mléko je proto vhodným zdrojem pro izolaci probiotik pro kojence, kteří nemohou být výlučně kojeni. Jedním z takových probiotik, které bylo získáno z mateřského mléka, je *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716. V tomto přehledu uvádíme přehled dostupných intervenčních studií s použitím *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716 a shrnujeme preklinické studie na několika zvířecích modelech různých patologií, které poskytly první poznatky o mechanismech jeho účinku. Představujeme několik randomizovaných klinických studií, které byly provedeny za účelem zkoumání klinické účinnosti kmene *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716 pro podporu zdraví hostitele.

**Klíčová slova:** *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716; probiotikum; mateřské mléko; kojenecké mléko; kojenecká mikrobiota; *Lactobacillus fermentum* CECT5716; infekce dýchacích cest; průjem



### 1. Úvod

Kojení je ideální výživou pro kojence, která poskytuje novorozenci všechny potřebné makro – a mikroživiny individuálním a optimálním způsobem. **Mateřské mléko (MM)** obsahuje kromě živin i množství funkčních složek nevyživového charakteru, např. imunoglobuliny, **oligosacharidy mateřského mléka (HMO)**, mikroorganismy a cytokiny, které podporují specifický imunitní systém novorozence a tolerogenní imunitní odpověď [1]. Úloha MM v prevenci infekcí je dobře známá [2-4]. Proto se v prvních

šesti měsících života doporučuje výlučné kojení [5]. Mechanismy tohoto ochranného účinku nejsou založeny pouze na přímých imunologických účincích (antiinfekční látky, jako jsou imunoglobuliny), ale také na modulaci mikrobioty, konkrétně **mikrobioty mateřského mléka (MMM)**[6].

Mikrobiální komunita MM se přenáší na kojenice během kojení (vertikální přenos) a hraje důležitou roli ve vývoji střevní mikroflóry kojenice, jeho imunitní odpovědi a obrany proti patogenům. Tyto mikroby přispívají ke zdraví prospěšným účinkům MM různými mechanismy, např. produkcí antimikrobiálních látek [7]. Vědecké důkazy ukazují, že MMM je ochranný útvar přizpůsobený kojenci a ovlivněný několika faktory: vnitřní faktory (např. genetické predispozice týkající se HMO) a vnější faktory (např. způsob porodu, perinatální antibiotika) jsou spojeny se změnami v MMM. Byly také pozorovány korelace mezi fází laktace (více laktobacilů v novorozenecké fázi a více bifidobakterií ve zralém mléce) a pohlavím kojenice [8,9] nebo výživou matky a geografickou polohou [10].

Přítomnost stafylokoků, streptokoků, korynebakterií, propionibakterií, laktobacilů a bifidobakterií byla zjištěna v naprosté většině vzorků MM testovaných v různých kohortách různými metodami, což vede k hypotéze, že se jedná o součást jádrové mikrobioty, tj. mikrobiálních taxonů, které jsou v různých studiích nejčastěji součástí MMM [1,11]. Podle nejnovějších odhadů obsahuje MM přibližně 103 kolonií tvořících jednotek (CFU) na ml. Předchozí odhady byly vyšší, pravděpodobně v důsledku méně důkladné dezinfekce okolní kůže [7]. Ačkoli se většina studií o MMM zaměřuje na bakterie, některé studie zjistily v MM fungi [12]. Kromě toho byl identifikován virom jedinečný pro MM, který může být přenášen na kojenice, což bude velmi zajímavé pro budoucí studie [13].

Přestože původ MMM není dosud zcela objasněn, existuje několik hypotéz: (1) kontaminace kožní mikrobiotou, (2) včlenění mikrobů z úst kojenice retrográdním tokem a (3) translokace mikrobů sídlících ve střevě cestou entero-mamární. Všechny tři faktory mohou synergicky působit na vytváření rozmanité MMM podporující zdraví.

Izolace probiotických kmenů z MM může představovat možnost přenosu ochrany zprostředkované MMM na kojenice, kteří nemohou být kojeni [6]. Protože se předpokládá, že probiotika jsou specifická pro hostitele, je charakterizace probiotických kandidátů z mateřských zdrojů způsobem, jak získat účinné probiotické kmeny se zdravotně prospěšnými vlastnostmi. Izolace z jiných než mateřských zdrojů by mohla být méně účinná vzhledem k nemožnosti včlenění do střevní mikrobioty [14]. Izolace nových kmenů z MM nebo z kojeneckých fekálních zdrojů je proto považována za ideální přístup k získání probiotických kmenů pro zdraví kojenců [6]. Například laktobacily se pravidelně vyskytují v MMM [11] a bifidobakterie jsou hojně zastoupeny ve stolici [10].

Podle definice probiotik se vyžaduje dodání mikroorganismu v životaschopné formě a jeho přežití v gastrointestinálním traktu (GIT). Tím je zajištěno, že metabolicky aktivní mikroorganismy produkují proaktivní sloučeniny v konečném produktu nebo ve střevě. Kromě probiotik obsahuje MM také prebiotika, která podporují vývoj charakteristické kojenecké mikrobioty bohaté na laktobacily a bifidobakterie. Cílem modulace mikrobioty je podpořit zdravou mikrobiotu napodobující mikrobiotu kojených dětí pomocí probiotik, prebiotik nebo jejich kombinací (synbiotika). Nedávno se objevil termín postbiotika poté, co se ukázalo, že některé ochranné účinky probiotik lze pozorovat i v neživém stavu [15]. Některé studie o probiotikách, v nichž byly použity inaktivované formy bakteriálních kmenů, proto popisují postbiotické účinky.

*Limosilactobacillus fermentum* (L. fermentum) CECT5716, izolovaný z MM, je kmen dobře známý v oblasti nutričního výzkumu a zdraví spotřebitelů. Tento zájem je dán působením L. fermentum CECT5716 na imunitní systém a střevní bariéru. Zdraví prospěšné účinky byly prokázány in vitro, in vivo a ve studiích na lidech. V tomto přehledu popisujeme mechanismy, prostřednictvím kterých probiotický

kmen *L. fermentum* CECT5716 poskytuje zdravotně prospěšné účinky. Dále shrnujeme jeho bezpečnostní profil a výsledky příslušných preklinických a klinických studií s *L. fermentum* CECT5716.

## 2. *L. fermentum* CECT5716

Vědecké poznatky rodu *Lactobacillus* se velmi rozrostly, tento rod je velmi rozmanitý. Proto byla nedávno taxonomie aktualizována, čímž byla zavedena nová rodová jména. Na základě fyziologie a genomiky byl proto *Lactobacillus fermentum* překategorizován na *Limosilactobacillus fermentum* [16]. Stále patří do čeledi *Lactobacillaceae* (řád: *Lactobacillales*; třída: *Bacilli*; kmen: *Bacillota* (dříve *Firmicutes*).

Přítomnost druhu *L. fermentum* v MM byla potvrzena v několika kohortách a studiích provedených různými výzkumnými skupinami po celém světě [7,8,17]. *L. fermentum* je běžným obyvatel lidského GIT, včetně GIT kojenných dětí [18–20]. Kmen *L. fermentum* CECT5716 byl původně zařazen do druhu *Lactobacilli*, který obsahuje grampozitivní, kataláza-negativní, nesporulující, tyčinkovité organismy.

Množství laktobacilů u dospělých je nižší než u kojenců a zdá se, že v průmyslových zemích a při nepříznivých stravovacích návycích bývá ještě nižší [21].

Laktobacily v MM byly poprvé objeveny v roce 2003 analýzou bakterií z různých prostředí u zdravých matek a jejich kojenců během fyziologické laktace. Tento objev vedl k hypotéze, že MMM může mít u kojenců probiotické účinky [22].

Po testování různých izolovaných kmenů z MM vykazoval zejména jeden kmen, katalogizovaný jako *L. fermentum* CECT5716, lepší probiotické vlastnosti než ostatní kmeny (např. přežívání v GIT) [23]. Proto byl tento kmen vybrán pro další zkoumání v preklinických a klinických studiích, jak je popsáno v oddílech 5 a 6.

Vzhledem k tomu, že přínosy probiotických bakterií jsou specifické pro jednotlivé kmeny, bylo nutné lépe poznat genetický základ vlastností specifických pro jednotlivé kmeny. Proto byl celý genom *L. fermentum* CECT5716 sekvenován a vztážen k fenotypovým znakům [24,25] a byl stanoven fermentační profil *L. fermentum* CECT5716 [23].

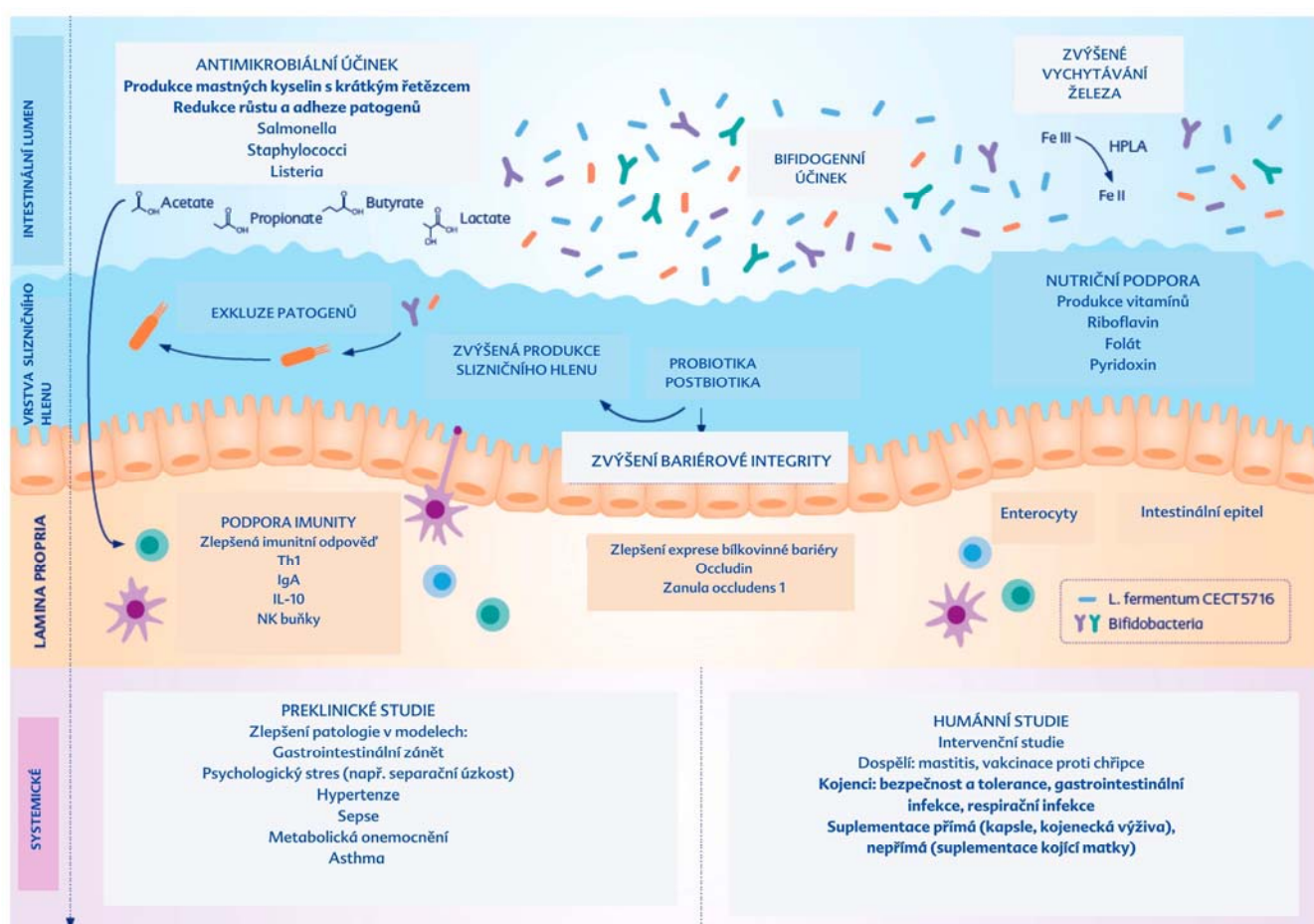
## 3. Probiotické vlastnosti a mechanismy účinku *L. fermentum* CECT5716

V roce 2001 se na setkání mezinárodních vědců pracujících z pověření Organizace OSN pro výživu a zemědělství (FAO) a Světové zdravotnické organizace (WHO) diskutovalo o nově vznikající oblasti probiotik a termín „probiotika“ byl nově definován jako „živé mikroorganismy, které při podávání v přiměřeném množství přinášejí hostiteli zdravotní prospěch“ [26,27]. Probiotický kmen musí být životaschopný po celou dobu skladování v příslušném výrobku, ale musí také přežít náročné podmínky GIT. Bylo prokázáno, že i po 80 minutách a nízkém pH 1,8 vykazuje *L. fermentum* CECT5716 30% životaschopnost, čímž překonává životaschopnost některých jiných testovaných kmenů [23]. Předpokládá se, že podmínky přežití v dětském žaludku jsou méně náročné, a proto se odhaduje, že procento přeživších v dětském žaludku bude vyšší.

Probiotické účinky mohou být navíc znásobeny prebiotiky. *L. fermentum* dosáhl *in vitro* vyšších růstových úrovní, pokud byla přidána prebiotika, což naznačuje, že některé prebiotické faktory obsažené v MM mohou podporovat růst probiotik v tlustém střevě [28]. Vlastnosti probiotik jsou závislé na kmeni, a proto se kandidáti na probiotika nevybírají pouze na základě jejich schopnosti přežít GIT, protože tato vlastnost není indikací skutečných zdravotně prospěšných schopností. Volba je založena také na jejich schopnosti inhibovat patogeny prostřednictvím mechanismů uvedených v následujících oddílech. Souhrn prokázaných probiotických mechanismů pro *L. fermentum* CECT5716 je uveden na obrázku 1.

### 3.1. Antimikrobiální účinnost

Aby se zabránilo patogenům v rozvoji infekci hostitele, je jako první linie obrany uplatňována antimikrobiální obrana hostitelskými buňkami a spolubydlící mikrobiotou v těsné blízkosti střevního epitelu. Kojenci krmeni MM vykazují výrazně nižší výskyt infekčních onemocnění ve srovnání s kojenci kmenými kojeneckým mlékem [3]. Předpokládá se tedy, že probiotika v MMM mohou přispívat k antimikrobiální obraně inhibicí růstu nebo adheze patogenů. Předpokládá se, že inhibiční účinky *L. fermentum* CECT5716 jsou zprostředkovány produkcí mastných kyselin s krátkým řetězcem (SCFA) a laktátu [23]. *L. fermentum* CECT5716 inhiboval *Salmonella choleraesuis* CECT4155 in vitro a in vivo a potlačoval růst *Staphylococcus aureus*, *Listeria* spp. a *Escherichia coli* in vitro [29]. Antimikrobiální účinek proti *Staphylococcus aureus* byl prokázán také u matek konzumujících *L. fermentum* CECT5716 [30]. Autoři tohoto přehledu navíc potvrdili silnou antimikrobiální aktivitu *L. fermentum* CECT5716 v nedávných experimentech, kde byla nejvyšší inhibice pozorována proti *Serratia marcescens*, *Streptococcus pyogenes* a *Klebsiella pneumonia* (interní data).



**Obrázek 1.** Probiotické a postbiotické mechanismy *L. fermentum* CECT5716. Probiotické účinky ve střevním lumen se projevily antimikrobiálními účinky [23,29,30] bifidogenními účinky [31,32] a podporou výživy, což se projevilo zlepšením příjmu železa a syntézy vitaminů [24,33]. Pozitivní účinky ve vrstvě hlenu a v přímém okolí epiteliálních buněk se projevily vyloučením patogenu a zvýšenou produkcí hlenu [23,29,34]. Další účinky byly pozorovány u zvýšené integrity epiteliální bariéry [31,35] a podpory imunitního systému [36,37]. Probiotické a postbiotické účinky byly pozorovány v preklinických modelech a ve studiích na lidech u kojenců a dospělých (jak je podrobně popsáno v oddílech 5 a 6). IgA: Immunoglobulin A; IL-10: Interleukin 10; HPLA: p-hydroxyfenylmléčná kyselina; Th1: Pomocné T-buňky typ 1; NK buňky: NK buňky.

### 3.2. Vyloučení patogenů a integrita bariér

Předpokládá se, že adheze probiotik ke střevním epitelálními buňkám je důležitou vlastností probiotik. Důvodem je předpokládaný význam těsné blízkosti mezi probiotikem a epitelem pro přímý účinek na hostitelskou buňku, např. zvýšením množstvím mucinu [34], nebo pro vytěsnění či vyloučení patogenů z vazby na epitelové buňky. *L. fermentum* CECT5716 vykazuje in vitro vynikající schopnost adheze k buňkám HT-29 i Caco-2 [23]. Kromě toho byla prokázána zvýšená exprese mucinu [29].

Dalším možným mechanismem by mohlo být posílení střevní bariéry hostitele. Tento účinek by mohl být zprostředkován zvýšením exprese bariérových proteinů, jako je okcludin nebo zonula occludens 1 (ZO-1). Bylo prokázáno, že *L. fermentum* CECT5716 zabráňuje ztrátě proteinů střevní bariéry vyvolané stresem u potkanů [35]. Toto pozorování bylo potvrzeno na krysím modelu cévního oxidačního stresu [31]. Mechanismy, které stojí za touto ochranou před ztrátou bariéry způsobenou *L. fermentum* CECT5716, však ještě nebyly prozkoumány a potvrzeny u lidí.

### 3.3. Vliv na gastrointestinální mikrobiotu

Podpora růstu bifidobakterií se označuje jako „bifidogenní efekt“ a je spojena se zdravou fekální mikrobiotou kojenců. Výhradně kojené děti mají ve stolici vysoký výskyt bifidobakterií, přestože v MMM bifidobakterie nedominují [11,38]. Obohacování kojeneckého mléka bifidobakteriemi ne vždy úspěšně zvyšuje jejich četnost ve střevech kojenců [39]. Proto se předpokládá, že větší význam pro bifidogenní účinek MM mají synbiotické faktory, tj. faktory, které pozitivně ovlivňují množství prospěšných bakterií.

Jednou ze strategií, jak zvýšit počet bifidobakterií, je přidávání prebiotik do kojeneckého mléka [40]. Další možností je přidání probiotik, která umožňují engraftment a podporují růst bifidobakterií. Zejména v novorozeneckém střevě hrají aerotolerantní laktobacily, které mohou pocházet buď z MMM, nebo z vaginální mikrobioty matky, důležitou roli při vytváření podmínek pro kolonizaci striktně anaerobními bifidobakteriemi. Předpokládá se, že laktobacily snižují obsah střevního kyslíku, a tím mohou podporovat včleňování bifidobakterií [41]. In vitro a in vivo bylo prokázáno, že *L. fermentum* CECT5716 má bifidogenní účinek [31,32].

Kromě zvýšení množství bifidobakterií byly u *L. fermentum* CECT5716 pozorovány i další pozitivní účinky na celkové složení mikrobioty, např. zvýšením množství mikrobů produkujících příznivé metabolity nebo snížením střevní dysbiózy [42]. Na modelu krmení prasat kojeneckým mlékem byl prokázán příznivý vliv na mikrobiální složení stolice. V tomto modelu byl *L. fermentum* CECT5716 podáván pouze ve fázi kojení a prasata byla následně během fáze odstavení krmená vysokoenergetickou stravou. Přídavek *L. fermentum* CECT5716 měl dlouhodobě pozitivní vliv na produkci SCFA (zejména propionátu) a sekreci glukagonu podobného peptidu 1 (GLP-1) ve slepém střevě [43]. GLP-1 hraje důležitou roli v různých metabolických procesech, jako je sekrece inzulínu a inhibice vyprazdňování žaludku a příjmu potravy [44]. Zajímavé je, že toto zvýšení GLP-1 vyvolané *L. fermentum* CECT5716 bylo již dříve pozorováno na modelu potkanů při dietě s vysokým obsahem fruktózy [45]. To naznačuje, že probiotická intervence v časných fázích může mít dlouhodobý vliv na složení mikrobioty a metabolismus hostitele.

### 3.4. Vliv na syntézu vitaminů

Ačkoli většina bakterií mléčného kvašení je auxotrofní pro některé vitaminy, některé kmeny mají schopnost syntetizovat ve vodě rozpustné vitaminy, jako jsou vitaminy skupiny B (např. folát (B9), riboflavin (B2) a kobalamin (B12)) [46]. *L. fermentum* CECT5716 produkuje in vitro riboflavin, pyroxidin (B6) a foláty [24]. Foláty jsou obzvláště zajímavé vzhledem k vysokým nárokům na foláty u rychle rostoucích dětí. Střevní epitel má navíc vysokou obměnu, a proto je na folátech závislý i v dospělosti. Zejména epitel tlustého střeva může těžit z mikrobiálně produkovaného folátu [47]. Není však jasné,

kteří geny se na syntéze podílejí a zda množství produkovaných vitaminů skutečně přispívá ke stavu folátů v hostiteli. Bylo zjištěno několik kmenů, které přispívají k vitamínovému stavu hostitele [48]. Zlepšení stavu folátů bylo prokázáno in vivo a naznačuje, že bifidogenní účinek MM by mohl toto zlepšení zprostředkovat [49].

### 3.5. Účinky na imunitní odpověď

Dalším mechanismem, kterým probiotika zprostředkovávají svůj zdraví prospěšný účinek, je aktivace imunitní odpovědi hostitele. Ve studii očkování proti chřipce u lidí zvýšil *L. fermentum* CECT5716 imunomodulační odpověď po očkování, jak je podrobněji popsáno v části 6.3 [50]. V jiné studii byla dále pozorována zvýšená odpověď interferonu- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) [35]. U kmene *L. fermentum* CECT5716 byla ve srovnání s ostatními kmeny pozorována převažující imunitní odpověď typu pomocných T-buněk 1 (Th1) a imunoglobulinu A (IgA) [36].

Zajímavé je, že existují náznaky, že aktivace určitých charakteristik imunitní odpovědi může souviset s původem kmene, čímž se zdůrazňuje hostitelská specifita probiotik. Ve srovnání s kmeny získanými ze slin bylo prokázáno, že kmen *L. fermentum* CECT5716 získaný z MM indukuje IL-10 ve větší míře. Dále *L. fermentum* CECT5716 také přednostně aktivoval CD56+CD8+ NK buňky [37], u nichž se předpokládá větší cytotoxická účinnost než u jejich CD8 – protějšků [51]. Celková imunomodulační odpověď však byla při porovnání kmenů různého původu podobná [37]. Jelikož se zdá, že NK buňky jsou důležité pro imunitní obranu novorozence, tj. předtím, než je plně vyvinuta získaná imunita, mohlo by mít posílení zrání NK buněk pomocí MMM zásadní význam v novorozeneckém střevě, kde se nachází více NK buněk než u dospělých [51,52].

### 3.6. Vylučované probiotické faktory

Sloučeniny vylučované metabolicky aktivními mikroorganismy zahrnují enzymy rozkládající bílkoviny a sacharidy, antimikrobiální faktory nebo imunomodulační faktory (např. laktocepin, reuterin nebo SCFA) [53–55]. Probiotika indukují antioxidanty v GIT a mohou tak snížit střevní zánět. Antioxidační aktivita je vnímána jako důležitá probiotická vlastnost a může být částečně zprostředkována tripeptidem glutathionem (gammaL-glutamyl-L-cysteinyl-glycin) – hlavní složkou endogenního nebílkovinného sulfhydrylového poolu [56]. Glutathion neutralizuje reaktivní formy kyslíku, a je proto důležitým antioxidantem při udržování integrity střevní bariéry a prevenci zánětu. Nízká hladina glutathionu u lidí souvisí s několika chorobnými stavy, jako je rakovina, AIDS, Alzheimerova a Parkinsonova choroba [57]. Sekrece glutathionu není u bakterií mléčného kvašení běžná, ale byla prokázána u *L. fermentum* ME-3 [58–60]. *L. fermentum* CECT5716 zvyšuje hladinu extracelulárního glutathionu recyklací (tj. oxidací) redukováného glutathionu (GSSG) [58,59]. Kromě glutathionu uvolňuje *L. fermentum* CECT5716 také antioxidační dipeptid  $\gamma$ -Glu-Cys. Dipeptid  $\gamma$ -Glu-Cys je prekurzorem glutathionu a může být ve střevě absorbován účinněji než glutathion [24,61]. Zvýšení hladiny extracelulárního glutathionu je pro hostitele prospěšné nejen ve fázích zvýšeného oxidačního stresu, ale může také zvýšit životaschopnost a přežití bakterií během pasáže trávicím traktem [56].

Kromě sekrece glutathionu je v prevenci onemocnění a udržování zdraví gastrointestinálního traktu důležitá také produkce SCFA, jako je acetát, propionát a butyrát. SCFA jsou SCFAs jsou přijímány prostřednictvím určitých potravin a produkovány střevními mikroby. Existují důkazy, že SCFA mají ochranné účinky proti vzniku alergií, jako je alergická rýma, astma a potravinové alergie [62].

Probiotika mohou také hrát důležitou roli při zlepšování příjmu železa, a tím podporovat jeho dostatečnou hladinu. Anémie způsobená nízkou hladinou železa je jednou z nejčastějších poruch výživy, která postihuje především kojence a ženy [63]. Železo z potravy opouští žaludek jako Fe(III) a je redukováno ferrireduktázou (DcytB) v duodenu na Fe(II), které je následně přenášeno přes apikální



membránu přenašeči dvojmocných kovů. Některé studie uvádějí, že probiotika usnadňují vstřebávání železa, mechanismus však zatím není jasný. Bylo navrženo, že snížené pH způsobené kyselinou mléčnou zvyšuje rozpustnost železa, a tím i jeho absorpci [64]. *L. fermentum* CECT5716 navíc vylučuje kyselinu p-hydroxyfenyloctovou (HPLA). In vitro může HPLA z *L. fermentum* CECT5716 redukovat Fe(III) na Fe(II), a tím ho převést na esenciální formu, kterou mohou přijímat enterocyty [33]. HPLA má také antimykotické a biokonzervační účinky [65]. Toto zajímavé pozorování je v souladu s pozorováním nízkomolekulární frakce v MM se schopností redukovat železo, která zvyšuje absorpci železa u novorozenců [66].

**Tabulka 1.** Přehled preklinických studií pro *L. fermentum* CECT5716.

Model Onemocnění/Stav	Zvířecí model	Výsledky	Reference
IBS indukované DCA	potkan	Redukce známek intestinální hypersensitivity a inflamace, zlepšení integrity intestinální bariéry	Rodriguez-Sojo et al., 2022 [78]
Colitis indukovaná TNBS	potkan	Redukce histologických parametrů inflamace	Peran et al., 2006 [61], Peran et al., 2007 [55]
Colitis indukovaná TNBS	myš	Redukce histologických parametrů inflamace	Mane et al., 2009 [79]
Colitis indukovaná DSS	myš	Redukce histologických parametrů inflamace	Rodriguez-Nogales et al., 2017 [42]
Separace od matky, Stres vyvolaný nedostatkem vody	potkan	Prevence stresem vyvolané ZO-1 disorganizace v epiteliálních buňkách a plazmatické hyperkortikosteronemie; zvýšení exploračního chování	Vanhaecke et al., 2016 [35]
Hypertenze (SHR)	potkan	Redukce vaskulární ROS generace, proinflamační odpověď, systolický krevní tlak	Gomez-Guzman et al., 2015 [80]
Hypertenze (SHR)	potkan	Prevence hypertenze, zvýšení bakterií produkující butyrát, zvýšení balance T-pomocných buněk a T-regulatorních buněk	Robles-Vera et al., 2020 [81]
Hypertenze indukovaná NO blokádou	potkan	Redukce dysbiózy, vaskulárního oxidativního stresu, a inflamace	Robles-Vera et al., 2018 [31]
Hypertenze indukovaná takrolimem	myš	Prevence hypertenze a endoteliální dysfunkce; zlepšení balance T-pomocných a T-regulatorních buněk	Toral et al., 2018 [82]
Hypertenze a systemický lupus erythematosus, indukovaný antagonistou TLR-7	myš	Prevence hypertenze, redukce autoprotilátek; aktivace TLR-9; redukce aktivace T-buněk	Visitación et al., 2021 [83]
Septický šok indukovaný LPS	myš	Redukce LPS-indukovaných změn v hmotnosti orgánů, hladiny TNF- $\alpha$ , a funkce jater	Arribas et al., 2008 [84]
Imunita v těhotenství a laktaci	potkan	Redukce T-cytotoxických buněk a modulace intestinálních cytokinů a profilu mastných kyselin; modulace imunoglobulinů a profilu mastných kyselin	Azagra-Boronat et al., 2020 [85]
Metabolický syndrom indukovaný HFD	potkan	Prevence jaterní steatózy a systémové inflamace; zlepšení dysbiózy a bariérové funkce (synbiotická léčba <i>L. fermentum</i> CECT5716 + fruktooligosacharidy)	Rivero-Gutiérrez et al., 2017 [45]
Nadváha indukovaná HED	prase	Zvýšení SCFA; zlepšení endokrinní funkce, např. GLP-1 (léčba <i>L. fermentum</i> CECT5716 + rostlinné/mléčné peptidy)	Lemaire et al., 2018 [43]
Astma indukované ovalbuminem	myš	Redukce zánětlivé odpovědi a zánětlivé buněčné infiltrace do plic	Wang et al., 2022 [86]

DCA: deoxycholic acid - kyselina deoxycholová; DSS: dextrane sulphate sodium - dextran hydrogensulfát sodný; GLP-1: glucagon-like peptide 1 - glukagonu podobný peptid 1; HED: high energy diet – vysokoenergetická dieta; HFD: high fructose diet – dieta s vysokým obsahem fruktózy; IBS: irritable bowel syndrome - Syndrom dráždivého tračníku; LPS: lipopolysaccharides - lipopolysacharidy; NO: nitric oxide – oxid dusnatý; ROS: reactive oxygen species – reaktivní forma kyslíku; SCFA: short-chain fatty acids – mastný kyseliny s krátkým řetězcem; SHR: spontaneously hypertensive rats – spontánně hypertenzní potkani; TLR: Toll-like receptor –receptory podobné Toll; TNBS: trinitrobenzenesulfonic acid – kyselina trinitrobenzensulfonová; TNF- $\alpha$ : tumour necrosis factor alpha - faktor nádorové nekrózy  $\alpha$ ; ZO-1: zona occludens 1 - Zonula occludens.

### 3.7. Postbiotické mechanismy

Pro některé příznivé účinky probiotik je rozhodující přítomnost životaschopných bakterií. Přínosné však mohou být i bakteriální faktory pocházející z neaktivních mikroorganismů.

Například bylo prokázáno, že tepelně inaktivovaný *L. fermentum* CECT5716 snižuje zánět způsobený indukci kolitidy na modelu střevního zánětu u potkanů [15]. Několik studií na zvířatech a lidech ukázalo, že některé kmeny vykazují zdraví prospěšné účinky nezávisle na jejich životaschopnosti nebo dokonce integritě buněk. Tyto účinky mohou být způsobeny tím, že hostitelské buňky rozpoznávají bakteriální motivy (např. DNA, složky buněčné stěny, jako je peptidoglykan nebo lipopolysacharidy) prostřednictvím Toll-like receptorů, což vyvolává imunomodulační účinek [67]. Tyto účinky se nazývají „postbiotické“, ačkoli nedávno publikovaná definice „postbiotického“ nezahrnuje pouze neživé buňky, ale také jejich produkované metabolity [68]. Podle této definice byly u *L. fermentum* CECT5716 jasně prokázány postbiotické účinky. Postbiotika by mohla být alternativa k probiotikům pro zranitelné jedince, u kterých živá probiotika mohou představovat potenciální bezpečnostní obavy.

### 4. Bezpečnost *L. fermentum* CECT5716

*L. fermentum* CECT5716 je zařazen na seznam taxonomických jednotek navržených Evropským úřadem pro bezpečnost potravin (EFSA) pro status kvalifikovaného předpokladu bezpečnosti (QPS) a je obecně uznáván jako bezpečný (GRAS notifikace v roce 2015) americkým Úřadem pro potraviny a léčiva (FDA) [69]. Navzdory jejich dlouhodobému bezpečnému užívání a obecnému předpokladu jejich bezpečnosti však mohou laktobacily teoreticky a ve vzácných případech způsobit negativní vedlejší účinky. Proto se doporučuje provést posouzení bezpečnosti z hlediska citlivosti na antibiotika a virulence. Při posuzování bezpečnosti nových probiotických kmenů se uplatňují kritéria, jako je lidský původ, dlouhá historie bezpečného používání nebo nepřítomnost patogenních vlastností, a proto se také testují kandidáti na probiotika [70,71]. EFSA vytvořil mezní hodnoty citlivosti antibiotik na probiotika [72]. Dvě nezávislé studie prokázaly, že vzorec citlivosti *L. fermentum* CECT5716 splňoval prahové hodnoty, na které odkazuje EFSA, pro všechna testovaná antibiotika [24,70]. Podobně výbor Evropské společnosti pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu (ESPGHAN) dospěl na základě systematického přehledu k závěru, že probiotiky doplněné kojenecké mléko nevyvolává obavy o bezpečnost [73].

Pokud jde o toxicitu, ani při koncentraci 10 000krát vyšší (vyjádřeno na kg tělesné hmotnosti), než jakou běžně konzumují lidé, nebyla na myším modelu pozorována žádná úmrtí, onemocnění ani známky negativní aktivity. Kromě toho nebyla zjištěna translokace *L. fermentum* CECT5716 do krve, jater nebo sleziny [70].

Dalším potenciálním bezpečnostním problémem je tvorba biogenních aminů, jako je histamin a tyramin, které mohou být vytvářeny některými mikroorganismy prostřednictvím aktivity dekarboxylázy aminokyselin. Požití vysokého množství biogenních aminů, jako je histamin a tyramin, může být vzhledem k podobnosti příznaků, např. zrudnutí v obličeji, pocení, vyrážka, průjem a křeče, zaměněno za alergickou reakci [74]. U *L. fermentum* CECT5716 však nebyla zjištěna produkce nežádoucích biogenních aminů (tyraminu, histaminu, putrescinu a kadaverinu). Dále se nepodařilo identifikovat produkci profágů (tj. bakteriofágových genomů integrovaných do hostitelského genomu), která je zajímavá vzhledem k jejich účasti na přenosu genů rezistence k antibiotikům [23,24,75].

Kromě testování těchto bezpečnostních vlastností in vitro a in vivo potvrdilo několik klinických studií u kojenců bezpečnost *L. fermentum* CECT5716 pro použití u lidí. Podrobnosti o těchto randomizovaných studiích jsou dále popsány v oddíle 6. Například randomizovaná studie na 137 kojencích ve věku 1 měsíce ukázala, že růst kojenců, kteří dostávali buď kojenecké mléko obsahující *L. fermentum* CECT5716, nebo kontrolní kojenecké mléko, byl po 4 měsících a 6 měsících v obou skupinách stejný. U kojenců, kterým byla podávána probiotika, se nevyskytly žádné bakteriální komplikace související s jejich

podáváním [76]. V tříletém sledování této studie, v němž byly porovnávány děti, které dostávaly buď kojenecké mléko obsahující *L. fermentum* CECT5716, nebo kontrolní kojenecké mléko, nebyly pozorovány žádné rozdíly v růstu nebo výskytu onemocnění. Tím byla potvrzena dlouhodobá bezpečnost *L. fermentum* CECT5716 [77].

Kromě toho mohou preklinické studie poskytnout vhled do mechanismů probiotického působení *L. fermentum* CECT5716 a informovat tak o možných bezpečnostních problémech, jak je popsáno v následující části.

## 5. Preklinické studie

Množství probiotických kmenů se připisují domnělé účinky podporující zdraví. Preklinické studie na několika zvířecích modelech různých patologií přinesly první poznatky o mechanismech účinku, což je zásadní krok při určování probiotik přizpůsobených hostiteli a patologii. V současné době dostupné testovací modely bez zvířat postrádají komplexní souhrn různých orgánových systémů a chování příslušného kmene v GIT. Nicméně používání zvířecích modelů při testování probiotických kmenů by mělo být přísně kontrolováno a přínos by měl být obhajován před etickou komisí, aby se omezil počet zvířat. **Souhrn preklinických studií s *L. fermentum* CECT5716 je uveden v tabulce 1.**

### 5.1. Gastrointestinální zánět

Zdá se, že kojení zabraňuje vzniku zánětlivých střevních onemocnění (IBD), jako je Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida v pozdějším věku [87,88]. Tento účinek může být zprostředkovan MMM. K dispozici je několik myších modelů pro lidská IBD. Liší se nejen způsobem vyvolání střevního zánětu, ale také typem imunitní odpovědi, lokalizací zánětu a postiženými strukturami [89]. Proto by se probiotické kmeny měly testovat na různých modelech, aby se ověřila jejich schopnost chránit před IBD.

Na modelu chemicky vyvolané kolitidy u potkanů (kyselina trinitrobenzensulfonová (TNBS)) byla testována účinnost různých probiotik, včetně *L. fermentum* CECT5716, na prevenci histologických známek zánětu. Studie ukázala, že různá probiotika působí různými mechanismy, což v konečném důsledku vede ke snížení histologického poškození. Zatímco *L. fermentum* CECT5716 i *L. reuteri* ATCC55730 zabránily histologickým známkám zánětu a snížily míru infiltrace tlustého střeva myeloperoxidázou (marker infiltrace neutrofilů), pouze *L. fermentum* CECT5716 významně působil proti vyčerpání glutathionu v tlustém střevě vyvolané zánětlivými procesy. Snížení exprese cyklooxygenázy a zvýšení SCFA bylo dále pozorováno pouze u *L. fermentum* CECT5716, což je vlastnost, která již byla popsána a je spojena s ochranou před zhoršenými zánětlivými procesy [55,61].

V jiném modelu chemicky indukované myší kolitidy (dextran sulfátem sodným (DSS)). *L. fermentum* CECT5716 rovněž snížil histopatologii tlustého střeva. Jedním z možných mechanismů ochrany může být zachování funkce střevní bariéry. Léčba *L. fermentum* CECT5716 podpořila expresi bariérových proteinů okludinu a ZO-1, což vedlo ke snížení střevní permeability [42]. V jiné studii na myších *L. fermentum* CECT5716 zmírňoval TNBS indukovanou kolitidu, a to i při terapeutickém podání, tj. po indukci patologie [79].

Přestože se jedná o umělé modely, mohou pomoci objasnit mechanismy působení probiotik. Například léčba *L. fermentum* CECT5716 vedla ke zlepšení zánětlivé reakce tím, že působila proti vyčerpání glutathionu v tlustém střevě [61]. Tento antioxidantní účinek může být v tomto modelu střevního zánětu obzvláště důležitý, protože se předpokládá, že podávání TNBS vyvolává akutní poškození tlustého střeva především produkcí vysoce reaktivních forem kyslíku (ROS) v časně fázi poškození tlustého střeva [79]. Dalším možným mechanismem by mohlo být zvýšení lumenálních hladin SCFA zprostředkované *L. fermentum* CECT5716. SCFA slouží jako hlavní energetický substrát pro střevní epitelální buňky a zmírňují nadměrnou imunitní odpověď související s IBD tím, že podporují regulační T-buňky [55,90,91].

Syndrom dráždivého tračníku (IBS) je rozšířená střevní porucha, která se vyznačuje nepříjemnými pocity a bolestmi břicha, změnou střevních návyků, plynatostí a nadýmáním. Etiologie není dosud známa, ale jako možné patofyziologické mechanismy se uvádějí rozdíly ve funkci střevní epitelové bariéry, složení střevní mikrobioty a imunitní odpovědi [92–96]. Na modelu experimentální IBS vyvolané kyselinou deoxycholovou (DCA) u potkanů bylo prokázáno zmírnění viscerální hypersenzitivity, změny markerů střevního zánětu a zlepšení střevní bariéry u experimentální IBS. V behaviorálních studiích *L. fermentum* CECT5716 také zlepšil úzkostné chování spojené s experimentální IBS, což ukazuje na jeho potenciál zlepšit psychický stres [78].

## 5.2. Psychický stres

Psychický stres, např. v důsledku odloučení matky, může u kojenců vyvolat hlubokou stresovou reakci, která může narušit funkci střevní bariéry. Tato zvýšená stresová reakce může změnit systémovou hladinu kortizolu a ovlivnit procesy učení. Kromě toho může být snížení funkce střevní bariéry vyvolané stresem spojeno s dlouhodobými zdravotními důsledky, jako je zvýšený výskyt alergií [97,98]. Potenciální možností, jak tyto následky způsobené stresem zmírnit, by mohlo být podávání probiotik v raném věku, včetně *L. fermentum* CECT5716. Nedávná studie na zvířatech zkoumala tuto hypotézu tím, že vystavila mláďata potkanů psychickému stresu při oddělování matek a testování vyhýbání se vodě. V obou testech vykazovala mláďata dostávající *L. fermentum* CECT5716 lepší těsnost střevní bariéry a snížení střevní propustnosti (tj. zvýšenou expresi ZO-1 a sníženou propustnost pro kyselinu fluorescein sulfonovou) v modelu odloučení matek a vyhýbání se vodě u potkanů. Zajímavé je, že analýza *ex vivo* ukázala prostorové rozdíly v účinných bariérové ochrany. *L. fermentum* CECT5716 zlepšil zejména ileální bariéru, zatímco na proximální část tlustého střeva neměl téměř žádný vliv. Dále testovali účinky probiotik na chování podobné úzkosti, etologické parametry a lokomotorickou aktivitu v bludišti. Zatímco chování podobné úzkosti se nezměnilo, skupina léčená *L. fermentum* CECT5716 vykazovala během testovací fáze zvýšené explorační chování. Zatímco pozorování chování je subjektivním měřítkem, plazmatické markery bariérové funkce (kyselina sulfonová) nebo stresu (kortikosteron) byly probiotickou léčbou rovněž zlepšeny. Autoři proto dospěli k závěru, že *L. fermentum* CECT5716 může být novou metodou prevence a léčby gastrointestinálních poruch spojených se sníženou funkcí střevní bariéry [35].

## 5.3. Vysoký krevní tlak

Hypertenze je jedním z hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních příhod, jako je infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda. Současné pokyny pro léčbu hypertenze zahrnují dietní opatření s cílem snížit počet a dávky nezbytných léků. Vzhledem k tomu, že konzumace fermentovaných mléčných výrobků v minulosti prokázala antihypertenzní potenciál, mohla by probiotika hrát roli při snižování hypertenze. Jedním z navrhovaných mechanismů tohoto účinku je posílení protizánětlivé schopnosti, protože endoteliální zánět může hrát důležitou roli při vzniku endoteliální dysfunkce [99]. Pomocí modelu spontánně hypertenzních potkanů (SHR) (charakterizovaných zvýšeným krevním tlakem, arteriální remodelací, endoteliální dysfunkcí, vaskulárním zánětem a dysregulací imunitního systému) snížilo perorálně podávané *L. fermentum* CECT5716 systolický krevní tlak. Současně s tím byla u probiotických skupin pozorována zvýšená relaxační odpověď (měřeno pomocí kontraktálních reakcí). Jedním z klíčových mechanismů endoteliální dysfunkce je vaskulární tvorba ROS, kterou perorálně podávaný *L. fermentum* CECT5716 nepřímo eliminuje. Dále byla snížena prozánětlivá reakce v aortě těchto potkanů, což se projevilo sníženou expresí tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF $\alpha$ ) [80]. Na stejném zvířecím modelu bylo prokázáno, že *L. fermentum* CECT5716 zabraňuje rozvoji hypertenze. Dále bylo pozorováno zvýšení počtu bakterií produkujících butyrát, zlepšení rovnováhy pomocných T-buněk a regulačních T-buněk, normalizace endotoxémie a zlepšení funkce endotelu [81].

Na druhou stranu se *L. fermentum* CECT5716 ukázal jako neúčinný u modelu potkanů s indukovanou hypertenzí prostřednictvím podání inhibitoru syntázy oxidu dusnatého (NOS), který způsobuje dysbiózu, zánět cévní endotelu a hypertenzi [31]. *L. fermentum* CECT5716 však dokázal zmírnit časné známky aterosklerotického procesu, tj. dysbiózu (v příslušné práci definovanou jako zvýšený poměr Firmicutes/Bacteroidetes), cévní oxidační stres a zánět (definovaný akumulací ROS v aortě, resp. infiltrací Th17) [31].

Na myším modelu indukované hypertenze inhiboval *L. fermentum* CECT5716 rozvoj hypertenze a endoteliální dysfunkce, které byly vyvolány takrolimem. Dále byla obnovena rovnováha mezi pomocnými T-buňkami a regulačními T-buňkami. Autoři předpokládali, že tyto změny jsou způsobeny prevencí střevní dysbiózy [82].

Systémový lupus erythematoses je autoimunitní onemocnění, které vede k četným komplikacím, včetně endoteliální dysfunkce a hypertenze. Na myším modelu systémového lupus erythematoses byly podávány *L. fermentum* CECT5716 a/nebo *Bifidobacterium breve* CECT7263. Obě probiotika zabránila hypertenzi a endoteliální dysfunkci, snížila plazmatické hladiny autoprotilátek proti dvouřetězcové DNA, aktivovala expresi Toll-like receptoru 9 (TLR-9) a snížila aktivaci T-buněk [83].

Souhrnně tyto výsledky ukazují, že ačkoli probiotika nemohou být jedinou léčbou hypertenze, určité patofyziologické mechanismy mohou mít z probiotické intervence prospěch.

#### 5.4. Imunita

*L. fermentum* CECT5716 vykazoval u potkanů příznivé účinky na imunitu při podávání během těhotenství a laktace. U kojících samic bylo pozorováno snížení počtu cytotoxických T-lymfocytů, modulace střevních cytokinů a změna složení mastných kyselin, zatímco jejich mláďata vykazovala změny v imunoglobulinech a profilu mastných kyselin [85].

Tyto výsledky naznačují, že *L. fermentum* CECT5716 má příznivé účinky na imunitní systém matky a jejích potomků.

U hospitalizovaných pacientů na jednotkách intenzivní péče je sepsis jednou z nejčastějších příčin úmrtí. V roce 2016 konference Sepsis-3 definovala sepsi jako „život ohrožující orgánovou dysfunkci způsobenou dysregulovanou odpovědí hostitele na infekci“ a septický šok jako „podskupinu sepsy, u níž jsou oběhové, buněčné a metabolické abnormality spojeny s vyšším rizikem úmrtí“ [100]. Sepsis je často sekundární komplikací, např. u pacientů po úrazu, pro které je charakteristické snížení buněčné imunity. Počáteční událostí je uvolnění lipopolysacharidů (LPS) z bakterií do krevního oběhu, což dokazuje i skutečnost, že septický šok lze u zvířat vyvolat intraperitoneální aplikací LPS. Je zajímavé, že u myší předléčených *L. fermentum* CECT5716 se po injekci LPS významně snížily změny hmotnosti orgánů vyvolané LPS a zlepšily biochemické parametry, jako je hladina TNF- $\alpha$ , ve srovnání s kontrolní skupinou. Změny jaterních funkcí vyvolané LPS, o nichž svědčí pokles hladiny glutathionu, nebyly u myší předléčených *L. fermentum* CECT5716 tak výrazné jako u kontrolní skupiny, což je mechanismus, který by mohl zmírnit škodlivý účinek ROS často pozorovaný u sepsy [84].

#### 5.5. Metabolické onemocnění

Metabolický syndrom je charakterizován obezitou, inzulinovou rezistencí, změnami profilu mastných kyselin a hypertenzí. Stejně tak nový výzkum naznačuje, že střevní mikroflóra může mít velký vliv na vznik těchto stavů. Probiotické intervence by proto mohly být atraktivní terapií při léčbě metabolického syndromu. Například vliv *L. fermentum* CECT5716 na metabolický syndrom byl analyzován v preklinické studii na potkanech, kteří byli krmeni stravou s vysokým obsahem fruktózy, což vedlo k inzulinové rezistenci, steatóze jater, změně produkce SCFA a změnám v mikrobiotě. Podávání synbiotika

obsahujícího *L. fermentum* CECT5716 a fruktooligosacharidy zmírnilo účinky stravy s vysokým obsahem fruktózy na steatózu jater, systémový zánět, dysbiózu a bariérovou funkci [45]. Podobně příznivé účinky byly pozorovány ve studii na miniprasatech. Selata byla před podáním vysokoenergetické stravy krmena probiotickým kojeneckým mlékem s rostlinnými lipidy, mléčnými lipidy a *L. fermentum* CECT5716. Probiotické kojenecké mléko mělo více příznivých účinků, včetně modulace střevní mikrobioty, zvýšení koncentrace SCFA a zvýšené sekrece GLP-1 [43]. Tyto výsledky naznačují, že suplementace *L. fermentum* CECT5716 u kojenců může zpomalit nebo zabránit rozvoji metabolických onemocnění v pozdějším věku.

## 5.6. Astma a alergie

Astma je zánětlivé onemocnění průdušek, které způsobuje dušnost, svírání na hrudi a další příznaky, což má významný dopad na kvalitu života pacientů s astmatem. Nedávná studie na myších indukovaných ovalbuminem ukázala, že suplementace *L. fermentum* CECT5716 snižuje obsah zánětlivých faktorů v bronchoalveolární tekutině a expresi TLR2/TLR4 v duodenu a plicích. Dále se snížila infiltrace zánětlivých buněk ve sliznici dýchacích cest [86]. Tyto výsledky naznačují, že *L. fermentum* CECT5716 by mohl být novým doplňkovým lékem pro léčbu astmatu, ačkoli jsou zapotřebí další studie, zejména studie na lidech.

První výsledky *ex vivo* se sérem kojenců alergických na kravské mléko ukázaly, že *L. fermentum* CECT5716 nevykazuje žádný alergenní potenciál při testování proti specifickým protilátkám ( $\alpha$ -S1-kasein,  $\alpha$ -S2-kasein,  $\alpha$ - $\beta$ -kasein,  $\alpha$ - $\kappa$ -kasein,  $\alpha$ -laktalbumin,  $\alpha$ - $\beta$ -laktoglobulin,  $\alpha$ -laktoferin). Ve stejné studii bylo prokázáno, že *in vitro* v kombinaci s galaktooligosacharidy obsahujícím extenzivně hydrolyzovaným kojeneckým mlékem, *L. fermentum* CECT5716 významně snížil alergenní aktivitu kojeneckého mléka. To se projevilo sníženou degranulací bazofilů potkaních bazofilních leukemických buněk (RBL), které exprimují lidský vysokoafinitní receptor pro imunoglobulin E (Fc $\epsilon$ RI) a byly zatíženy sérovým imunoglobulinem E (IgE) od pacientů alergických na kravské mléko. Tyto výsledky naznačují, že *L. fermentum* CECT5716 by mohl být slibnou složkou hypoalergenního kojeneckého mléka [101].

Ačkoli preklinické studie poskytly přesvědčivé důkazy o účinnosti *L. fermentum* CECT5716 modulovat reakce hostitele, zejména ty, které se týkají imunitních a gastrointestinálních funkcí, je nesmírně důležité převést a potvrdit tyto poznatky na klinickou populaci. V následující části jsou proto shrnuty klinické studie účinnosti *L. fermentum* CECT5716 u lidí.

## 6. Klinické studie

První roky lidského života jsou obdobím s obzvláště vysokou mírou infekcí. Jak již bylo vysvětleno, vztah mezi imunitou a mikrobiotou byl prokázán v různých studiích [37,51,52]. Proto se předpokládá, že podpora mikrobioty v raném věku, např. kojením, by mohla zabránit infekcím u kojenců a dospělých.

Nedávno jsme zveřejnili výsledky randomizované kontrolované klinické studie, která zkoumala vliv *L. fermentum* CECT5716 na mikrobiotu kojenců během prvního roku života. Do studie bylo zařazeno celkem 540 kojenců, kteří po dobu 12 měsíců dostávali buď intervenční synbiotické kojenecké mléko s *L. fermentum* CECT5716 a galaktooligosacharidy, nebo standardní kojenecké mléko bez pro – a prebiotik. Do studie byla zahrnuta i nerandomizovaná skupina kojených dětí. Ve věku 4 měsíců byla prokázána významně vyšší prevalence a hojnost *Bifidobacterium* spp. a *Lactobacillaceae* u kojenců krměných kojeneckým mlékem s přídatkem *L. fermentum* CECT5716 a galaktooligosacharidy. Fylogenetické profily těchto kojenců se blížily profilům kojených dětí ve srovnání s kojenci krměnými kontrolním kojeneckým mlékem [102]. V minulosti byly provedeny další randomizované klinické studie, které zkoumaly bezpečnost a účinnost *L. fermentum* CECT5716 v prevenci infekcí. Souhrn klinických studií u dospělých je uveden v tabulce 2 a souhrn klinických studií u kojenců je uveden v tabulce 3.

**Tabulka 2.** Přehled klinických studií perorálního podávání L. fermentum CECT5716 u dospělých

Stav	Účastníci	Design studie	Výsledky	Reference
Mastitis	625 kojících matek	Randomizovaná, dvojitě slepá s kontrolní skupinou	51% snížení výskytu mastitis v probiotické skupině	Hurtado et al., 2017 [103]
Mastitis	352 kojících matek s mastitis	Randomizovaná s kontrolní skupinou	Nižší bakteriální počet ve vzorcích HM v probiotické skupině, ve srovnání s kontrolní skupinou	Arroyo et al., 2010 [30]
Mastitis	148 kojících matek s bolestí prsou	Randomizovaná, dvojitě slepá s kontrolní skupinou	Signifikantní snížení bakterií ve vzorcích HM v probiotické skupině	Maldonado-Lobon et al., 2015 [104]
Mastitis	101 kojících matek s prsním abscesem	Multicentrická, randomizovaná, dvojitě slepá s kontrolní skupinou	Signifikantní snížení ukončení kojení z důvodů rekurence mastitis	Zhang et al., 2022 [105]
Vakcinace proti chřipce	50 zdravých dospělých (31 mužů, 19 žen)	Randomizovaná, dvojitě slepá s kontrolní skupinou s placebem	Signifikantně nižší výskyt onemocnění podobných chřipce; signifikantní zvýšení antigen-specifických IgA v probiotické skupině	Olivares et al., 2007 [50]

IgA: Immunoglobulin A, HM: Human milk- mateřské mléko.

**Tabulka 3.** Přehled klinických studií perorálního podávání L. fermentum CECT5716 u kojenců

Stav	Účastníci	Design studie	Výsledky	Reference
Gastrointestinální infekce a infekce horního respiračního traktu	215 kojenců	Randomizovaná, dvojitě slepá s kontrolní skupinou	Signifikantní snížení výskytu gastrointestinálních infekcí a infekcí horního respiračního traktu	Maldonado et al., 2012 [32]
Gastrointestinální infekce a bezpečnost	137 kojenců	Randomizovaná, dvojitě slepá s kontrolní skupinou	Signifikantní snížení výskytu gastrointestinálních infekcí; normální růst and přírůstek hmotnosti; normální konzumace formule; bez symptomů vztahujících se k formuli	Gil-Campos et al., 2012 [76]
Modulace kojenecké mikrobioty	540 kojenců	Multicentrická, randomizovaná, dvojitě slepá s kontrolní skupinou	Signifikantní účinek na status mikrobioty: fylogenetický profil kojenců krmených synbiotickou formulí byly podobné s referenčním profilem kojeneckých dětí	Lagkouvardos et al., 2022 [102]
Infekce a bezpečnost	236 kojenců	Randomizovaná, dvojitě slepá s kontrolní skupinou	44% nižší incidence průjmu a o 2,5 dne snížení trvání průjmu; nižší incidence infekcí respiračního traktu u kojenců narozených císařským řezem; normální růst	Maldonado et al., 2019 [106]
Dlouhodobá bezpečnost	110 kojenců	follow-up studie po 3 letech	Bez signifikantního rozdílu v růstu a incidenci infekčních a non-infekčních gastrointestinálních onemocnění	Maldonado-Lobon et al., 2015 [77]
Infekce a růst	625 párů matka – kojeneček	Randomizovaná, dvojitě slepá s kontrolní skupinou s placebem	Nižší incidence konjunktivitid u kojenců v probiotické skupině; vyšší hmotnost kojenců v probiotické skupině	Pastor-Villaescusa et al., 2020 [107]

## 6.1. Mastitida

Mastitida je infekce prsu, která se běžně vyskytuje během kojení. Účinky perorálního podávání *L. fermentum* CECT5716 byly studovány u několika skupin žen s mastitidou. Ve studii Arroyo a kol. bylo 352 žen s mastitidou léčeno buď *L. fermentum* CECT5716, *L. salivarius* CECT5713 ( $9 \times 10^{10}$  log cfu/den), nebo antibiotiky po dobu 21 dní. Suplementace probiotiky byla dokonce účinnější než léčba antibiotiky ve snížení počtu bakterií (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus mitis*) v MM. U pacientek léčených probiotiky navíc došlo k vyššímu snížení skóre bolesti a nižšímu výskytu recidivy mastitidy [30].

Další dvě studie rovněž prokázaly významné snížení výskytu *Staphylococcus* spp. v MM matek, které dostávaly perinatální antibiotika, nebo u matek, které samy uváděly bolest během kojení. Zde byly matky léčeny *L. fermentum* CECT5716 ve srovnání s placebem [103,104]. U žen, které uváděly bolestivé kojení, bylo po třítydenní suplementaci různými dávkami *L. fermentum* CECT5716 (3, 6, nebo  $9 \times 10^9$  cfu/den) pozorováno snížení skóre bolesti [104]. Již po 7 dnech byla pozorována výrazně menší bolest. Při preventivním podávání *L. fermentum* CECT5716 ( $3 \times 10^9$  cfu/den) byl během čtyřměsíčního pozorování pozorován o 51 % nižší výskyt mastitid [103].

Nedávno provedená randomizovaná kontrolovaná studie analyzovala dlouhodobý účinek *L. fermentum* CECT5716 u žen s abscesy prsu. Tři měsíce po ukončení studie byli pacienti sledováni prostřednictvím online dotazníku. Nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v celkové míře ukončení kojení, úlevě od bolesti nebo recidivě mastitidy. Statisticky významný rozdíl v míře přerušení kojení z důvodu recidivy mastitidy byl však pozorován v léčené skupině ve srovnání se skupinou s placebem, což ukazuje, že suplementace kojících žen *L. fermentum* CECT5716 by mohla podpořit výlučné kojení [105].

## 6.2. Očkování proti chřipce

Vzhledem k tomu, že chřipka představuje velkou ekonomickou zátěž, je kontrola každoročních chřipkových vln nesmírně důležitá. Proto se doporučuje očkování. Protože bylo již dříve prokázáno, že laktobacily mohou zlepšit imunitu, byl analyzován vliv *L. fermentum* CECT5716 na imunitní odpověď po očkování proti chřipce u zdravých dospělých. Ve studii bylo očkováno 50 zdravých dospělých osob, které dostávaly 2 týdny před očkováním a 2 týdny po něm buď  $1 \times 10^{10}$  log cfu/den *L. fermentum* CECT5716, nebo placebo. Ve skupině s probiotiky došlo k významnému zvýšení počtu NK buněk a pomocných a cytotoxických T-lymfocytů ve srovnání se skupinou s placebem. Produkce antigen-specifického IgA byla také významně zvýšena [50]. Suplementace probiotiky by tedy mohla být zajímavým přístupem ke zlepšení účinnosti vakcín podporou aktivace imunitního systému.

## 6.3. Infekce u kojenců

Vzhledem k vysoké míře infekcí jsou první roky života vhodné pro úpravu mikrobioty pomocí probiotik. Proto bylo provedeno několik klinických studií, které zkoumaly, zda *L. fermentum* CECT5716 může zabránit infekci u kojenců. Kojencům byl buď přímo (prostřednictvím kojeneckého mléka), nebo nepřímo (prostřednictvím probiotických kapslí kojících matek) doplňován *L. fermentum* CECT5716. Zajímavé je, že i nepřímá suplementace vedla k prvním přesvědčivým ochranným účinkům: například 16týdenní suplementace *L. fermentum* CECT5716 u kojících matek po porodu vedla k významnému snížení výskytu konjunktivitidy u jejich dětí [107].

Různé studie dospěly k závěru, že po podávání *L. fermentum* CECT5716 kojencům nebyly pozorovány žádné relevantní změny v jejich růstu [76,77,106]. Dále byla spotřeba kojeneckého mléka obsahujícího *L. fermentum* CECT5716 podobná jako u kontrolního kojeneckého mléka. Důležité je, že snášenlivost a



kompliance byly u jednotlivých skupin kojeneckých mlék srovnatelné [76]. Klinické studie tak potvrzují bezpečnost a snášenlivost *L. fermentum* CECT5716.

### 6.3.1. Infekce dýchacích cest u kojenců

Infekce dýchacích cest patří mezi nejčastější onemocnění kojenců. Nedávná studie ukázala, že více než 80 % kojenců prodělalo během prvního roku života alespoň jednu infekci dýchacích cest [106]. Je známo, že kojení snižuje výskyt infekcí horních a dolních cest dýchacích, což může zahrnovat doplňkové imunologické mechanismy působení [108,109].

Podobně bylo prokázáno, že kojenecké mléko doplněné *L. fermentum* CECT5716 může snížit výskyt infekcí horních cest dýchacích o 27 % u kojenců ve věku 6 až 12 měsíců (míra výskytu během sledovaného období: v probiotické skupině  $0,969 \pm 0,96$ ; v kontrolní skupině  $1,330 \pm 1,23$ ) [32]. To se nepotvrdilo v jiné studii kojeneckého mléka s použitím *L. fermentum* CECT5716 u kojenců ve věku 1 až 6 měsíců, kde nebyl pozorován žádný významný rozdíl ve výskytu infekcí dýchacích cest [76], pravděpodobně v důsledku nízkého výskytu infekcí dýchacích cest v této věkové skupině. Jiná studie kojeneckého mléka nezaznamenala žádný obecný rozdíl ve výskytu infekcí dýchacích cest, ačkoli analýza podskupiny dětí narozených císařským řezem odhalila snížení výskytu infekcí horních cest dýchacích po podávání *L. fermentum* CECT5716 od 1 do 12 měsíců věku [106].

### 6.3.2. Gastroenteritida u kojenců

Průjem způsobený gastroenteritidou je většinou virová infekce postihující převážně kojence a malé děti. Prevalence u malých dětí (<3 roky) je 0,5 až 2 epizody na dítě [110]. Tyto infekce jsou rozšířené v průběhu celého roku, ale obvykle se šíří v podobě zimních epidemií a představují častou příčinu úmrtí v rozvojových zemích, což vede k vysokým zdravotním a sociálním nákladům v průmyslových oblastech.

Kojení je nejúčinnějším způsobem, jak snížit výskyt a závažnost těchto infekcí u kojenců. Jedním z mechanismů, kterými může kojení předcházet infekcím, je podpora vývoje kojenecké mikrobioty. Kromě vývoje vakcín se proto zkoumá i možnost modulace mikrobioty nekojených dětí. Bylo prokázáno, že některé probiotické kmeny významně snižují výskyt gastroenteritidy. Podávání *L. fermentum* CECT5716 po dobu 5 měsíců prokázalo významné (71%) snížení výskytu gastroenteritidy u kojenců ve věku 1 až 6 měsíců (míra výskytu během sledovaného období: v probiotické skupině  $0,082 \pm 0,04$ ; v kontrolní skupině  $0,283 \pm 0,07$ ) [76]. Ve druhé klinické studii vedlo podávání *L. fermentum* CECT5716 kojencům ve věku 6 až 12 měsíců k významnému (46%) snížení výskytu gastrointestinálních infekcí (míra výskytu během sledovaného období: v probiotické skupině  $0,196 \pm 0,51$ ; v kontrolní skupině  $0,363 \pm 0,53$ ) [32]. V obou studiích dostávali kojenci v probiotické i kontrolní skupině galaktooligosacharidy jako prebiotika. Třetí klinická studie u kojenců ve věku 1 až 2 měsíce navíc dospěla k závěru, že *L. fermentum* CECT5716 snížil výskyt průjmu o 44 % a dobu jeho trvání o 2,5 dne [106]. Všechny tři studie prokázaly dobrou snášenlivost studovaného kojeneckého mléka obohaceného o *L. fermentum* CECT5716 [32,76,106].

Tyto tři studie byly navíc analyzovány v nedávném systematickém přehledu a metaanalýze. Tento přehled dospěl k závěru, že *L. fermentum* CECT5716 v dávkách od  $1 \times 10^9$  do  $8,4 \times 10^8$  cfu/den v mléčné výživě vede k významnému snížení výskytu gastrointestinálních infekcí u kojenců do 12 měsíců. Autoři navrhli, aby byly v budoucnu provedeny dlouhodobé studie [111]. Kromě toho byly účinky pozorované v těchto třech studijních kohortách analyzovány zejména u dětí porozených císařským řezem. Výsledky ukázaly statisticky významné snížení (73 %) gastrointestinálních infekcí u dětí narozených císařským řezem, které dostávaly *L. fermentum* CECT5716 [112]. Vzhledem k tomu, že analýzy podskupin intervenčních studií u kojenců ukázaly silnější účinky u dětí narozených císařským řezem, přinesou další studie zaměřené na tyto děti cenné poznatky pro danou specifickou skupinu. Mikrobiota dětí narozených císařským řezem může mít z probiotické intervence ještě větší prospěch, protože jejich

mikrobiota může mít v rané fázi života volné mikrobiální niky [102]. Proto je v současné době prováděna studie (NCT04991792), do které bylo zařazeno 486 kojenců, s cílem posoudit pozitivní vliv podávání kojeneckého mléka obsahující L. fermentum CECT5716 a GOS na složení střevní mikroflóry u zdravých donošených kojenců narozených císařským řezem během prvních 6 měsíců života. Současné a budoucí studie přinesou další poznatky o probiotických a postbiotických mechanismech, které L. fermentum CECT5716 uplatňuje u dospělých s predispozicí k určitým onemocněním (např. IBD), u kojících matek s rizikem vzniku mastitidy a také u kojenců, kteří nemohou být kojeni.

## 7. Závěr

L. fermentum CECT5716 je probiotický kmen izolovaný z MM. Několik preklinických studií prokázalo zdraví prospěšné účinky L. fermentum CECT5716 na modelech gastrointestinálního zánětu, psychického stresu, hypertenze, imunity, metabolických onemocnění a astmatu. Jeho pozitivní vliv na mikrobiotu v synbiotickém přípravku byl prokázán v různých klinických studiích zkoumajících mastitidu, očkování proti chřipce, infekce dýchacích cest a gastroenteritidu. L. fermentum CECT5716 splňuje kritéria ESPGHAN pro bezpečnost a několik klinických studií potvrdilo dobrou snášenlivost a bezpečnost kojeneckého mléka obsahujícího L. fermentum CECT5716.

Budoucí hodnocení dlouhodobých zdravotních účinků L. fermentum CECT5716 může poskytnout další informace o jeho použití. Další intervenční studie u kojenců s delší dobou sledování proto přinesou další poznatky o účincích na podporu zdraví. Vzhledem k tomu, že probiotické účinky mohou být modifikovány složkami kojeneckého mléka, např. hydrolyzovanými bílkovinami, prebiotiky nebo tuky, budou důležité studie s kojeneckými mléky lišícími se těmito složkami, aby se upřesnily určité probiotické nebo postbiotické mechanismy. V současné době se provádí několik intervenčních studií, které mají dále podpořit stávající výsledky a prozkoumat nové probiotické možnosti tohoto kmene.

**Příspěvky autorů:** Konceptualizace, M.S.; psaní – příprava původního návrhu, M.S. a H.P.; psaní – recenze a úpravy, M.S., H.P. a M.O.; vizualizace, M.S. Všichni autoři si přečetli publikovanou verzi rukopisu a souhlasili s ní.

**Financování:** Výzkum byl financován společností HiPP GmbH & Co. Vertrieb KG.

**Prohlášení institucionální revizní komise:** Neuplatňuje se.

**Prohlášení o informovaném souhlasu:** Neuplatňuje se.

**Prohlášení o dostupnosti údajů:** Neuplatňuje se.

**Poděkování:** Autoři děkují Katharina Wißmiller a Uwe Walschus ze společnosti Cerner Enviza (společnost Oracle) za pomoc při psaní lékařských textů.

**Střet zájmů:** Monika Schaubek je zaměstnankyní společnosti HiPP GmbH & Co. Vertrieb KG. Metehan Ozen; v posledních pěti letech působí jako konzultant a hlavní řečník pro společnosti Sanofi Pasteur Vaccines, Pfizer Vaccines, Biogaia, HiPP, Nestlé Nutrition, Sanofi CHC, Nobel Pharma a Abdi Ibrahim Pharma. Hugues Piloquet v posledních pěti letech působil jako konzultant a hlavní řečník pro společnosti HiPP, Nestlé Nutrition, Danone, Sodilac a Mead Johnson.

## Reference

1. Ojo-Okunola, A.; Nicol, M.; du Toit, E. Human Breast Milk Bacteriome in Health and Disease. *Nutrients* 2018, 10, 1643.
2. Meek, J.Y.; Noble, L.; Section on Breastfeeding. Policy Statement: Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics* 2022, 150, e2022057988.
3. Victora, C.G.; Bahl, R.; Barros, A.J.D.; França, G.V.A.; Horton, S.; Krasevec, J.; Murch, S.; Sankar, M.J.; Walker, N.; Rollins, N.C. Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016, 387, 475–490.
4. Salone, L.R.; Vann, W.F., Jr.; Dee, D.L. Breastfeeding: An overview of oral and general health benefits. *J. Am. Dent. Assoc.* 2013, 144, 143–151.
5. Habicht, J.P. Expert consultation on the optimal duration of exclusive breastfeeding: The process, recommendations, and challenges for the future. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2004, 554, 79–87.
6. Lyons, K.E.; Ryan, C.A.; Dempsey, E.M.; Ross, R.P.; Stanton, C. Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. *Nutrients* 2020, 12, 1039.
7. Fernandez, L.; Langa, S.; Martin, V.; Maldonado, A.; Jimenez, E.; Martin, R.; Rodriguez, J.M. The human milk microbiota: Origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol. Res.* 2013, 69, 1–10.
8. Soto, A.; Martin, V.; Jimenez, E.; Mader, I.; Rodriguez, J.M.; Fernandez, L. Lactobacilli and bifidobacteria in human breast milk: Influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014, 59, 78–88.
9. Moossavi, S.; Sepehri, S.; Robertson, B.; Bode, L.; Goruk, S.; Field, C.J.; Lix, L.M.; de Souza, R.J.; Becker, A.B.; Mandhane, P.J.; et al. Composition and Variation of the Human Milk Microbiota Are Influenced by Maternal and Early-Life Factors. *Cell Host Microbe* 2019, 25, 324–335.e324.
10. Williams, J.E.; Carrothers, J.M.; Lackey, K.A.; Beatty, N.F.; Brooker, S.L.; Peterson, H.K.; Steinkamp, K.M.; York, M.A.; Shafii, B.; Price, W.J.; et al. Strong Multivariate Relations Exist Among Milk, Oral, and Fecal Microbiomes in Mother-Infant Dyads During the First Six Months Postpartum. *J. Nutr.* 2019, 149, 902–914.
11. Zimmermann, P.; Curtis, N. Breast milk microbiota: A review of the factors that influence composition. *J. Infect.* 2020, 81, 17–47.
12. Boix-Amoros, A.; Puente-Sanchez, F.; du Toit, E.; Linderborg, K.M.; Zhang, Y.; Yang, B.; Salminen, S.; Isolauri, E.; Tamames, J.; Mira, A.; et al. Mycobiome Profiles in Breast Milk from Healthy Women Depend on Mode of Delivery, Geographic Location, and Interaction with Bacteria. *Appl. Environ. Microbiol.* 2019, 85, e02994-18.
13. Pannaraj, P.S.; Ly, M.; Cerini, C.; Saavedra,

M.; Aldrovandi, G.M.; Saboory, A.A.; Johnson, K.M.; Pride, D.T. Shared and Distinct Features of Human Milk and Infant Stool Viromes. *Front. Microbiol.* 2018, 9, 1162. 14. Krumbek, J.A.; Rasmussen, H.E.; Hutkins, R.W.; Clarke, J.; Shawron, K.; Keshavarzian, A.; Walter, J. Probiotic Bifidobacterium strains and galactooligosaccharides improve intestinal barrier function in obese adults but show no synergism when used together as synbiotics. *Microbiome* 2018, 6, 121. 15. Rodríguez-Nogales, A.; Algieri, F.; Vezza, T.; Garrido-Mesa, N.; Olivares, M.; Comalada, M.; Riccardi, C.; Utrilla, M.P.; Rodríguez-Cabezas, M.E.; Galvez, J. The viability of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 is not essential to exert intestinal anti-inflammatory properties. *Food Funct.* 2015, 6, 1176–1184. 16. Zheng, J.; Wittouck, S.; Salvetti, E.; Franz, C.M.A.P.; Harris, H.M.B.; Mattarelli, P.; O'Toole, P.W.; Pot, B.; Vandamme, P.; Walter, J.; et al. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2020, 70, 2782–2858. 17. Davoodabadi, A.; Soltan Dallal, M.M.; Rahimi Foroushani, A.; Douraghi, M.; Sharifi Yazdi, M.K.; Amin Harati, F. Antibacterial activity of *Lactobacillus* spp. isolated from the feces of healthy infants against enteropathogenic bacteria. *Anaerobe* 2015, 34, 53–58. 18. Yang, B.; Chen, Y.; Stanton, C.; Ross, R.P.; Lee, Y.K.; Zhao, J.; Zhang, H.; Chen, W. Bifidobacterium and *Lactobacillus* Composition at Species Level and Gut Microbiota Diversity in Infants before 6 Weeks. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 3306. 19. Jomehzadeh, N.; Javaherizadeh, H.; Amin, M.; Saki, M.; Al-Ouqailli, M.T.S.; Hamidi, H.; Seyedmahmoudi, M.; Gorjian, Z. Isolation and identification of potential probiotic *Lactobacillus* species from feces of infants in southwest Iran. *IJID* 2020, 96, 524–530. 20. Kook, S.Y.; Chung, E.C.; Lee, Y.; Lee, D.W.; Kim, S. Isolation and characterization of five novel probiotic strains from Korean infant and children faeces. *PLoS ONE* 2019, 14, e0223913. 21. Martínez, I.; Stegen, J.C.; Maldonado-Gómez, M.X.; Eren, A.M.; Siba, P.M.; Greenhill, A.R.; Walter, J. The Gut Microbiota of Rural Papua New Guineans: Composition, Diversity Patterns, and Ecological Processes. *Cell Rep.* 2015, 11, 527–538. 22. Martin, R.; Langa, S.; Reviriego, C.; Jimenez, E.; Marin, M.L.; Xaus, J.; Fernandez, L.; Rodriguez, J.M. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J. Pediatr.* 2003, 143, 754–758. 23. Martin, R.; Olivares, M.; Marin, M.L.; Fernandez, L.; Xaus, J.; Rodriguez, J.M. Probiotic potential of 3 *Lactobacilli* strains isolated from breast milk. *J. Hum. Lact.* 2005, 21, 8–17; quiz 18–21, 41. 24. Cardenas, N.; Laino, J.E.; Delgado, S.; Jimenez, E.; Juarez del Valle, M.; Savoy de Giori, G.; Sesma, F.; Mayo, B.; Fernandez, L.; LeBlanc, J.G.; et al. Relationships between the genome and some phenotypical properties of *Lactobacillus fermentum* CECT 5716, a probiotic strain isolated from human milk. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2015, 99, 4343–4353. 25. Jimenez, E.; Langa, S.; Martin, R.; Arroyo, R.; Martin, R.; Rodriguez, J.M. Complete genome sequence of *Lactobacillus fermentum* CECT 5716, a probiotic strain isolated from human milk. *J. Bacteriol.* 2010, 192, 4800. 26. Hill, C.; Guarner, F.; Reid, G.; Gibson, G.R.; Merenstein, D.J.; Pot, B.; Morelli, L.; Canani, R.B.; Flint, H.J.; Salminen, S.; et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014, 11, 506–514. 27. Food and Agricultural Organization of the United Nations; World Health Organization. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria; FAO: Rome, Italy; WHO: Geneva, Switzerland, 2001. 28. Bañuelos, O.; Fernández, L.; Corral, J.M.; Valdivieso-Ugarte, M.; Adrio, J.L.; Velasco, J. Metabolism of prebiotic products containing (2–1) fructan mixtures by two *Lactobacillus* strains. *Anaerobe* 2008, 14, 184–189. 29. Olivares, M.; Diaz-Ropero, M.P.; Martin, R.; Rodriguez, J.M.; Xaus, J. Antimicrobial potential of four *Lactobacillus* strains isolated from breast milk. *J. Appl. Microbiol.* 2006, 101, 72–79. 30. Arroyo, R.; Martin, V.; Maldonado, A.; Jimenez, E.; Fernandez, L.; Rodriguez, J.M. Treatment of infectious mastitis during lactation: Antibiotics versus oral administration of *Lactobacilli* isolated from breast milk. *Clin. Infect. Dis.* 2010, 50, 1551–1558. 31. Robles-Vera, I.; Toral, M.; de la Visitacion, N.; Sanchez, M.; Romero, M.; Olivares, M.; Jimenez, R.; Duarte, J. The Probiotic *Lactobacillus fermentum* Prevents Dysbiosis and Vascular Oxidative Stress in Rats with Hypertension Induced by Chronic Nitric Oxide Blockade. *Mol. Nutr. Food Res.* 2018, 62, e1800298. 32. Maldonado, J.; Canabate, F.; Sempere, L.; Vela, F.; Sanchez, A.R.; Narbona, E.; Lopez-Huertas, E.; Geerlings, A.; Valero, A.D.; Olivares, M.; et al. Human Milk Probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Reduces the Incidence of Gastrointestinal and Upper Respiratory Tract Infections in Infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012, 54, 55–61. 33. González, N.; Martín, J.; Reyes, F.; Pérez-Victoria, I.; Dominguez-Vera, J.M. Identification of the key excreted molecule by *Lactobacillus fermentum* related to host iron absorption. *Food Chem.* 2017, 228, 374–380. 34. Mack, D.R.; Michail, S.; Wei, S.; McDougall, L.; Hollingsworth, M.A. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am. J. Physiol. Gastrointest.* 1999, 276, G941–G950. 35. Vanhaecke, T.; Aubert, P.; Grohard, P.A.; Durand, T.; Hulin, P.; Paul-Gilloteaux, P.; Fournier, A.; Docagne, F.; Ligneul, A.; Fressange-Mazda, C.; et al. *L. fermentum* CECT 5716 prevents stress-induced intestinal barrier dysfunction in newborn rats. *Neurogastroenterol. Motil. Off. J. Eur. Gastrointest. Motil. Soc.* 2017, 29, e13069. 36. Diaz-Ropero, M.P.; Martin, R.; Sierra, S.; Lara-Villoslada, F.; Rodriguez, J.M.; Xaus, J.; Olivares, M. Two *Lactobacillus* strains, isolated from breast milk, differently modulate the immune response. *J. Appl. Microbiol.* 2007, 102, 337–343. 37. Perez-Cano, F.J.; Dong, H.; Yaqoob, P. In vitro immunomodulatory activity of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 and *Lactobacillus salivarius* CECT5713: Two probiotic strains isolated from human breast milk. *Immunobiology* 2010, 215, 996–1004. 38. Galazzo, G.; van Best, N.; Bervoets, L.; Dapaah, I.O.; Savelkoul, P.H.; Hornef, M.W.; Lau, S.; Hamelmann, E.; Penders, J. Development of the Microbiota and Associations With Birth Mode, Diet, and Atopic Disorders in a Longitudinal Analysis of Stool Samples, Collected From Infancy Through Early Childhood. *Gastroenterology* 2020, 158, 1584–1596. 39. Bazanella, M.; Maier, T.V.; Clavel, T.; Lagkouvardos, I.; Lucio, M.; Maldonado-Gomez, M.X.; Autran, C.; Walter, J.; Bode, L.; Schmitt-Kopplin, P.; et al. Randomized controlled trial on the impact of early-life intervention with bifidobacteria on the healthy infant fecal microbiota and metabolome. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017, 106, 1274–1286. 40. Ackerman, D.L.; Craft, K.M.; Townsend, S.D. Infant food applications of complex carbohydrates: Structure, synthesis, and function. *Carbohydr. Res.* 2017, 437, 16–27. 41. Milani, C.; Duranti, S.; Bottacini, F.; Casey, E.; Turrone, F.; Mahony, J.; Belzer, C.; Delgado Palacio, S.; Arbolea Montes, S.; Mancabelli, L.; et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2017, 81, e00036-17. 42. Rodríguez-Nogales, A.; Algieri, F.; Garrido-Mesa, J.; Vezza, T.; Utrilla, M.P.; Chueca, N.; Garcia, F.; Olivares, M.; Rodríguez-Cabezas, M.E.; Galvez, J. Differential intestinal anti-inflammatory effects of *Lactobacillus fermentum* and *Lactobacillus salivarius* in DSS mouse colitis: Impact on microRNAs expression and microbiota composition. *Mol. Nutr. Food Res.* 2017, 61, 1700144. 43. Lemaire, M.; Dou, S.; Cahu, A.; Formal, M.; Le Normand, L.; Romé, V.; Nogret, I.; Ferret-Bernard, S.; Rhimi, M.; Cuiet, I.; et al. Addition of dairy lipids and probiotic *Lactobacillus fermentum* in infant formula programs gut microbiota and entero-insular axis in adult minipigs. *Sci. Rep.* 2018, 8, 11656. 44. Müller, T.D.; Finan, B.; Bloom, S.R.; D'Alessio, D.; Drucker, D.J.; Flatt, P.R.; Fritsche, A.; Gribble, F.; Grill, H.J.; Habener, J.F.; et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol. Metab.* 2019, 30, 72–130. 45. Rivero-Gutiérrez, B.; Gámez-Belmonte, R.; Suárez, M.D.; Lavín, J.L.; Aransay, A.M.; Olivares, M.; Martínez-Augustín, O.; Sánchez de Medina, F.; Zarzuelo, A. A synbiotic composed of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 and FOS prevents the development of fatty acid liver and glycemic alterations in rats fed a high fructose diet associated with changes in the microbiota. *Mol. Nutr. Food Res.* 2017, 61, 1600622. 46. LeBlanc, J.G.; Laino, J.E.; del Valle, M.J.; Vannini, V.; van Sinderen, D.; Taranto, M.P.; de Valdez, G.F.; de Giori, G.S.; Sesma, F. B-group vitamin production by lactic acid bacteria—current knowledge and potential applications. *J. Appl. Microbiol.* 2011, 111, 1297–1309. 47. Asrar, F.M.; O'Connor, D.L. Bacterially synthesized folate and supplemental folic acid are absorbed across the large intestine of piglets. *J. Nutr. Biochem.* 2005, 16, 587–593. 48. Rossi, M.; Amaretti, A.; Raimondi, S. Folate production by probiotic bacteria. *Nutrients* 2011, 3, 118–134. 49. Krause, L.J.; Forsberg, C.W.; O'Connor, D.L. Feeding human milk to rats increases Bifidobacterium in the cecum and colon which correlates with enhanced folate status. *J. Nutr.* 1996, 126, 1505–1511. 50. Olivares, M.; Diaz-Ropero, M.P.; Sierra, S.; Lara-Villoslada, F.; Fonolla, J.; Navas, M.; Rodriguez, J.M.; Xaus, J. Oral intake of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 enhances the effects of influenza vaccination. *Nutrition* 2007, 23, 254–260. 51. Addison, E.G.; North, J.; Bakhsh, I.; Marden, C.; Haq, S.; Al-Sarraj, S.; Malayeri, R.; Wickremasinghe, R.G.; Davies, J.K.; Lowdell, M.W. Ligation of CD8alpha on human natural killer cells prevents activation-induced apoptosis and enhances cytolytic activity. *Immunology* 2005, 116, 354–361. 52. Perez-Cano, F.J.; Castellote, C.; Gonzalez-Castro, A.M.; Pellegri, C.; Castell, M.; Franch, A. Developmental changes in intraepithelial T lymphocytes and NK cells in the small intestine of neonatal rats. *Pediatr. Res.* 2005, 58, 885–891. 53. Cleusix, V.; Lacroix, C.; Vollenweider, S.; Duboux, M.; Le Blay, G. Inhibitory activity spectrum of reuterin produced by *Lactobacillus reuteri* against intestinal bacteria. *BMC Microbiol.* 2007, 7, 101. 54. von Schmiede, M.A.; Hormannspurger, G.; Weiher, M.; Alpert, C.A.; Hahne, H.; Bauerl, C.; van Huynegem, K.; Steidler, L.; Hrnčir, T.; Perez-Martinez, G.; et al. Lactocin secreted by *Lactobacillus* exerts anti-inflammatory effects by selectively degrading proinflammatory chemokines. *Cell Host Microbe* 2012, 11, 387–396. 55. Peran, L.; Sierra, S.; Comalada, M.; Lara-Villoslada, F.; Bailon, E.; Nieto, A.; Concha, A.; Olivares, M.; Zarzuelo, A.; Xaus, J.; et al. A comparative study of the preventative effects exerted by two probiotics, *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus fermentum*, in the trinitrobenzenesulfonic acid model of rat colitis. *Br. J. Nutr.* 2007, 97, 96–103. 56. Pophaly, S.D.; Singh, R.; Pophaly, S.D.; Kaushik, J.K.; Tomar, S.K. Current status and emerging role of glutathione in food grade lactic acid bacteria. *Microb. Cell Fact.* 2012, 11, 114. 57. Wu, G.; Fang, Y.Z.; Yang, S.; Lupton, J.R.; Turner, N.D. Glutathione metabolism and its implications for health. *J. Nutr.* 2004, 134, 489–492. 58. Pophaly, S.D.; Poonam, S.; Pophaly, S.D.; Kapila, S.; Nanda, D.K.; Tomar, S.K.; Singh, R. Glutathione biosynthesis and activity of dependent enzymes in food-grade lactic acid bacteria harbouring multidomain bifunctional fusion gene (gshF). *J. Appl. Microbiol.* 2017, 123, 194–203. 59. Surya, A.; Liu, X.; Miller, M.J. Glutathione Utilization in *Lactobacillus fermentum* CECT 5716. *J. Agric. Food Chem.* 2018, 66, 12651–12656. 60. Mikelsaar, M.; Zilmer, M. *Lactobacillus fermentum*

ME-3—An antimicrobial and antioxidative probiotic. *Microb Ecol. Health Dis* 2009, 21, 1–27. 61. Peran, L.; Camuesco, D.; Comalada, M.; Nieto, A.; Concha, A.; Adrio, J.L.; Olivares, M.; Xaus, J.; Zarzuelo, A.; Galvez, J. Lactobacillus fermentum, a probiotic capable to release glutathione, prevents colonic inflammation in the TNBS model of rat colitis. *Int. J. Color. Dis.* 2006, 21, 737–746. 62. Roduit, C.; Frei, R.; Loeliger, S.; Westermann, P.; Rhyner, C.; Schiavi, E.; Barcik, W.; Rodriguez-Perez, N.; Wawrzyniak, M.; et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy* 2019, 74, 799–809. 63. Victora, C.G.; Christian, P.; Videlletti, L.P.; Gatica-Domínguez, G.; Menon, P.; Black, R.E. Revisiting maternal and child undernutrition in low-income and middle-income countries: Variable progress towards an unfinished agenda. *Lancet* 2021, 397, 1388–1399. 64. Hoppe, M.; Önnings, G.; Berggren, A.; Hulthén, L. Probiotic strain *Lactobacillus plantarum* 299v increases iron absorption from an iron-supplemented fruit drink: A double-isotope cross-over single-blind study in women of reproductive age. *BJN* 2015, 114, 1195–1202. 65. Lavermicocca, P.; Valerio, F.; Evidente, A.; Lazzaroni, S.; Corsetti, A.; Gobetti, M. Purification and Characterization of Novel Antifungal Compounds from the Sourdough *Lactobacillus plantarum* Strain 21B. *AEM* 2000, 66, 4084–4090. 66. Pullakhandam, R.; Nair, M.K.; Kasula, S.; Kilari, S.; Thippande, T.G. Ferric reductase activity of low molecular weight human milk fraction is associated with enhanced iron solubility and uptake in Caco-2 cells. *BBRC* 2008, 374, 369–372. 67. Mosca, A.; Abreu, Y.; Abreu, A.T.; Gwee, K.A.; Ianiro, G.; Tack, J.; Nguyen, T.V.H.; Hill, C. The clinical evidence for postbiotics as microbial therapeutics. *Gut Microbes* 2022, 14, 2117508. 68. Salminen, S.; Collado, M.C.; Endo, A.; Hill, C.; Lebeer, S.; Quigley, E.M.M.; Sanders, M.E.; Shamir, R.; Swann, J.R.; Szajewska, H.; et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021, 18, 649–667. 69. EFSA. Statement on the update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA. 2: Suitability of taxonomic units notified to EFSA until March 2015. *EFSA J.* 2015, 13, 4138. 70. Lara-Villoslada, F.; Sierra, S.; Diaz-Ropero, M.P.; Rodriguez, J.M.; Xaus, J.; Olivares, M. Safety assessment of *Lactobacillus fermentum* CECT5716, a probiotic strain isolated from human milk. *J. Dairy Res.* 2009, 76, 216–221. 71. Stefańska, I.; Kwiecień, E.; Jóźwiak-Piasecka, K.; Garbowska, M.; Binek, M.; Rzewuska, M. Antimicrobial Susceptibility of Lactic Acid Bacteria Strains of Potential Use as Feed Additives—The Basic Safety and Usefulness Criterion. *Front. Vet. Sci.* 2021, 8, 687071. 72. EFSA. Technical guidance—Update of the criteria used in the assessment of bacterial resistance to antibiotics of human or veterinary importance. *EFSA J.* 2008, 6, 732. 73. Braegger, C.; Chmielewska, A.; Decsi, T.; Kolacek, S.; Mihatsch, W.; Moreno, L.; Piescik, M.; Puntis, J.; Shamir, R.; Szajewska, H.; et al. Supplementation of Infant Formula With Probiotics and/or Prebiotics: A Systematic Review and Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011, 52, 238–250. 74. Maintz, L.; Novak, N. Histamine and histamine intolerance. *AJCN* 2007, 85, 1185–1196. 75. Pei, Z.; Sadiq, F.A.; Han, X.; Zhao, J.; Zhang, H.; Ross, R.P.; Lu, W.; Chen, W. Comprehensive Scanning of Prophages in *Lactobacillus*: Distribution, Diversity, Antibiotic Resistance Genes, and Linkages with CRISPR-Cas Systems. *mSystems* 2021, 6, e01211-20. 76. Gil-Campos, M.; López, M.Á.; Rodríguez-Benítez, M.V.; Romero, J.; Roncero, I.; Linares, M.D.; Maldonado, J.; López-Huertas, E.; Berwind, R.; Ritzenthaler, K.L.; et al. *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 is safe and well tolerated in infants of 1–6 months of age: A Randomized Controlled Trial. *Pharm. Res.* 2012, 65, 231–238. 77. Maldonado-Lobón, J.A.; Gil-Campos, M.; Maldonado, J.; López-Huertas, E.; Flores-Rojas, K.; Valero, A.D.; Rodríguez-Benítez, M.V.; Bañuelos, O.; Lara-Villoslada, F.; Fonollá, J.; et al. Long-term safety of early consumption of *Lactobacillus fermentum* CECT5716: A 3-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pharm. Res.* 2015, 95–96, 12–19. 78. Rodríguez-Sojo, M.J.; García-García, J.; Ruiz-Malagón, A.J.; Díez-Echave, P.; Hidalgo-García, L.; Molina-Tijeras, J.A.; González-Lozano, E.; López-Escamez, L.; Rodríguez-Cabezas, M.E.; Rodríguez-Sánchez, M.J.; et al. Beneficial Effects of *Limosilactobacillus fermentum* in the DCA Experimental Model of Irritable Bowel Syndrome in Rats. *Nutrients* 2023, 15, 24. 79. Mane, J.; Loren, V.; Pedrosa, E.; Ojanguren, I.; Xaus, J.; Cabre, E.; Domenech, E.; Gassull, M.A. *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 prevents and reverts intestinal damage on TNBS-induced colitis in mice. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009, 15, 1155–1163. 80. Gomez-Guzman, M.; Toral, M.; Romero, M.; Jimenez, R.; Galindo, P.; Sanchez, M.; Zarzuelo, M.J.; Olivares, M.; Galvez, J.; Duarte, J. Antihypertensive effects of probiotics *Lactobacillus* strains in spontaneously hypertensive rats. *Mol. Nutr. Food Res.* 2015, 59, 2326–2336. 81. Robles-Vera, I.; Toral, M.; de la Visitación, N.; Sánchez, M.; Gómez-Guzmán, M.; Romero, M.; Yang, T.; Izquierdo-García, J.L.; Jiménez, R.; Ruiz-Cabello, J.; et al. Probiotics Prevent Dysbiosis and the Rise in Blood Pressure in Genetic Hypertension: Role of Short-Chain Fatty Acids. *Mol. Nutr. Food Res.* 2020, 64, 1900616. 82. Toral, M.; Romero, M.; Rodríguez-Nogales, A.; Jiménez, R.; Robles-Vera, I.; Algieri, F.; Chueca-Porcuna, N.; Sánchez, M.; de la Visitación, N.; Olivares, M.; et al. *Lactobacillus fermentum* Improves Tacrolimus-Induced Hypertension by Restoring Vascular Redox State and Improving eNOS Coupling. *Mol. Nutr. Food Res.* 2018, 62, 1800033. 83. de la Visitación, N.; Robles-Vera, I.; Moleón-Moya, J.; Sánchez, M.; Jiménez, R.; Gómez-Guzmán, M.; González-Correa, C.; Olivares, M.; Toral, M.; Romero, M.; et al. Probiotics Prevent Hypertension in a Murine Model of Systemic Lupus Erythematosus Induced by Toll-Like Receptor 7 Activation. *Nutrients* 2021, 13, 2669. 84. Arribas, B.; Rodríguez-Cabezas, M.E.; Comalada, M.; Bailón, E.; Camuesco, D.; Olivares, M.; Xaus, J.; Zarzuelo, A.; Gálvez, J. Evaluation of the preventative effects exerted by *Lactobacillus fermentum* in an experimental model of septic shock induced in mice. *Br. J. Nutr.* 2009, 101, 51–58. 85. Azagra-Boronat, I.; Tres, A.; Massot-Cladera, M.; Franch, À.; Castell, M.; Guardiola, F.; Pérez-Cano, F.J.; Rodríguez-Lagunas, M.J. *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Supplementation in Rats during Pregnancy and Lactation Impacts Maternal and Offspring Lipid Profile, Immune System and Microbiota. *Cells* 2020, 9, 575. 86. Wang, W.; Li, Y.; Han, G.; Li, A.; Kong, X. *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Alleviates the Inflammatory Response in Asthma by Regulating TLR2/TLR4 Expression. *Front. Nutr.* 2022, 9, 931427. 87. Barclay, A.R.; Russell, R.K.; Wilson, M.L.; Gilmour, W.H.; Satsangi, J.; Wilson, D.C. Systematic review: The role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *J. Pediatr.* 2009, 155, 421–426. 88. Gungor, D.; Nadaud, P.; Dreibeilbis, C.; LaPergola, C.C.; Wong, Y.P.; Terry, N.; Abrams, S.A.; Bekker, L.; Jacobovits, T.; Jarvinen, K.M.; et al. Infant milk-feeding practices and diagnosed celiac disease and inflammatory bowel disease in offspring: A systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019, 109, 838s–851s. 89. Hormansperger, G.; Schaubeck, M.; Haller, D. Intestinal Microbiota in Animal Models of Inflammatory Diseases. *IJAR* 2015, 56, 179–191. 90. Arpaia, N.; Campbell, C.; Fan, X.; Dikiy, S.; van der Veeken, J.; deRoos, P.; Liu, H.; Cross, J.R.; Pfeffer, K.; Coffey, P.J.; et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013, 504, 451–455. 91. Maslowski, K.M.; Vieira, A.T.; Ng, A.; Kronich, J.; Sierro, F.; Yu, D.; Schilter, H.C.; Rolph, M.S.; Mackay, F.; Artis, D.; et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* 2009, 461, 1282–1286. 92. Lacy, B.E.; Mearin, F.; Chang, L.; Chey, W.D.; Lembo, A.J.; Simren, M.; Spiller, R. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016, 150, 1393–1407. e1395. 93. Ford, A.C.; Lacy, B.E.; Talley, N.J. Irritable Bowel Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2017, 376, 2566–2578. 94. Black, C.J.; Ford, A.C. Global burden of irritable bowel syndrome: Trends, predictions and risk factors. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020, 17, 473–486. 95. Lee, Y.J.; Park, K.S. Irritable bowel syndrome: Emerging paradigm in pathophysiology. *WJG* 2014, 20, 2456. 96. Zamani, M.; Alizadeh-Tabari, S.; Zamani, V. Systematic review with meta-analysis: The prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharm.* 2019, 50, 132–143. 97. Dupont, C.; Barau, E.; Molokhou, P.; Raynaud, F.; Barbet, J.P.; Dehennin, L. Food-induced alterations of intestinal permeability in children with cow's milk-sensitive enteropathy and atopic dermatitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1989, 8, 459–465. 98. Niewiem, M.; Grzybowska-Chleboczyk, U. Assessment of Selected Intestinal Permeability Markers in Children with Food Allergy Depending on the Type and Severity of Clinical Symptoms. *Nutrients* 2022, 14, 4385. 99. Khalesi, S.; Sun, J.; Buys, N.; Jayasinghe, R. Effect of probiotics on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2014, 64, 897–903. 100. Singer, M.; Deutschman, C.S.; Seymour, C.W.; Shankar-Hari, M.; Annane, D.; Bauer, M.; Bellomo, R.; Bernard, G.R.; Chiche, J.-D.; Cooper, C.M.; et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016, 315, 801–810. 101. Freidl, R.; Garib, V.; Linhart, B.; Haberl, E.M.; Mader, I.; Szépfalusi, Z.; Schmidthalder, K.; Douladiris, N.; Pampura, A.; Varlamov, E.; et al. Extensively Hydrolyzed Hypoallergenic Infant Formula with Retained T Cell Reactivity. *Nutrients* 2023, 15, 111. 102. Lagkouvardos, I.; Intze, E.; Schaubeck, M.; Rooney, J.P.K.; Hecht, C.; Piloquet, H.; Clavel, T. Early life gut microbiota profiles linked to synbiotic formula effects: A randomized clinical trial in European infants. *AJCN* 2022, 117, 326–339. 103. Hurtado, J.A.; Maldonado-Lobón, J.A.; Diaz-Ropero, M.P.; Flores-Rojas, K.; Uberos, J.; Leante, J.L.; Affumicato, L.; Couce, M.L.; Garrido, J.M.; Olivares, M. Oral administration to nursing women of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 prevents lactational mastitis development: A randomized controlled trial. *Breastfeed. Med.* 2017, 12, 202–209. 104. Maldonado-Lobón, J.A.; Díaz-López, M.A.; Carputo, R.; Duarte, P.; Díaz-Ropero, M.P.; Valero, A.D.; Sanudo, A.; Sempere, L.; Ruiz-López, M.D.; Bañuelos, O. *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 reduces *Staphylococcus* load in the breastmilk of lactating mothers suffering breast pain: A randomized controlled trial. *Breastfeed. Med.* 2015, 10, 425–432. 105. Zhang, Y.; Gao, Y.; He, X.; Ding, S.; Gao, H. Oral *Lactobacillus fermentum* CECT5716 in the patients with lactational abscess treated by needle aspiration: The late follow-up of a randomized controlled trial. *Medicine* 2022, 101, e29761. 106. Maldonado, J.; Gil-Campos, M.; Maldonado-Lobón, J.A.; Benavides, M.R.; Flores-Rojas, K.; Jaldo, R.; Jiménez del Barco, I.; Bolívar, V.; Valero, A.D.; Prados, E.; et al. Evaluation of the safety, tolerance and efficacy of 1-year consumption of infant formula supplemented with *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Lc40 or *Bifidobacterium breve* CECT7263: A randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2019, 19, 361. 107. Pastor-Villaescusa, B.; Hurtado, J.; Gil-Campos, M.; Uberos, J.; Maldonado-Lobón, J.; Diaz-Ropero, M.; Bañuelos, O.; Fonollá, J.; Olivares, M.; Group, P. Effects of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Lc40 on infant growth and health: A randomised clinical trial in nursing women. *Benef. Microbes* 2020, 11, 235–244. 108. Tromp, I.; Kiefte-de Jong, J.; Raat, H.; Jaddoe, V.; Franco, O.; de Jongste, J.; Moll, H. Breastfeeding and the risk of respiratory tract infections after

infancy: The Generation R Study. PLoS ONE 2017, 12, e0172763. 109. Rouw, E.; von Gartzen, A.; Weißenborn, A. Bedeutung des Stillens für das Kind. Bundesgesundheitsblatt-Gesundh.-Gesundh. 2018, 61, 945–951. 110. Whyte, L.A.; Al-Araji, R.A.; McLoughlin, L.M. Guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. Arch. Dis Child. 2015, 100, 308. 111. Pastor-Villaescusa, B.; Blanco-Rojo, R.; Olivares, M. Evaluation of the Effect of Limosilactobacillus fermentum CECT5716 on Gastrointestinal Infections in Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. Microorganisms 2021, 9, 1412. 112. Blanco-Rojo, R.; Maldonado, J.; Schaubeck, M.; Özen, M.; López-Huertas, E.; Olivares, M. Beneficial Effects of Limosilactobacillus fermentum CECT 5716 Administration to Infants Delivered by Cesarean Section. Front. Pediatr. 2022, 10, 906924.

## Review v původním anglickém znění



**Disclaimer/Poznámka vydavatele:** Prohlášení, názory a údaje obsažené ve všech publikacích jsou výhradně osobní autora(ů) a příspěvatele(ů) a nikoli MDPI a/nebo editora(ů). MDPI a/nebo redaktoři se zřikají odpovědnosti za jakékoli zranění osoby nebo poškození majetku vyplývající z jakýchkoli nápadů, metod, pokynů nebo produktů uvedených v obsahu.

**Citace:** Ozen, M.; Piloquet, H.; Schaubeck, M. Limosilactobacillus fermentum CECT5716: Clinical Potential of a Probiotic Strain Isolated from Human Milk. Nutrients 2023, 15, 2207. <https://doi.org/10.3390/nu15092207>.

**Akademický redaktor:** Diana H. Taft

**Obdrženo:** 22. března 2023

**Revidováno:** 28. dubna 2023

**Přijato:** 2. května 2023

**Vydáno:** 6. května 2023



**Autorská práva:** © 2023 autoři. Držitel licence MDPI, Basilej, Švýcarsko. Tento článek je volně přístupný a je šířen za podmínek licence Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Tento materiál byl adaptován: přeložen do českého jazyka. Více informací k překladu [hipp@hipp.cz](mailto:hipp@hipp.cz)

<sup>1</sup> Lékařská fakulta, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, 34752 Istanbul, Turecko; metehanozen@yahoo.com

<sup>2</sup> Oddělení dětských chronických onemocnění, Univerzitní nemocnice Nantes, 44000 Nantes, Francie; hugues.piloquet@chu-nantes.fr

<sup>3</sup> HiPP GmbH & Co. Vertrieb KG, 85276 Pfaffenhofen, Germany

\* Korespondence: monika.schaubeck@hipp.de

# Inspirováno mateřským mlékem



**PROBIOTIK®**  
**PRAEBIOTIK®**

[hcp.hipp.com](http://hcp.hipp.com)  
[hipp.cz](http://hipp.cz)  
[hippakademie.cz](http://hippakademie.cz)

**PROBIOTIK®:** Mléčné kultury *L. fermentum*, které se vyskytují v mateřském mléce. Mateřské mléko obsahuje probiotické kultury v individuální variabilitě a množství. **PRAEBIOTIK®:** Galaktooligosacharidy GOS z laktózy. Laktóza je hlavní sacharid mateřského mléka. Složky GOS se tak přirozně vyskytují v mateřském mléce. **Metafolin®:** Zdroj kyseliny listové v naštěpené formě inspirovaný mateřským mlékem. Metafolin® je registrovaná ochranná známka společnosti Merck KGaA, Darmstadt, Německo. HiPP COMBIOTIK® je jediná značka kojenecké výživy s bioaktivním folátem Metafolin®.

**Důležité upozornění:** Materiál je určen pro odbornou veřejnost. Kojení je pro děti to nejlepší. Každá matka by měla být informována o unikátnosti kojení, a o negativních dopadech, pokud se rozhodne nekojit. Více informací o použití a složení na obalech výrobků nebo webových stránkách. Potravina pro zvláštní výživu. Jako všechna pokračovací mléka obsahuje vitamíny A, C, D, které přispívají ke správné funkci imunitního systému. Věnujte pozornost vyvážené stravě a zdravému životnímu stylu.