Laktoferyna w walce z bakteriami lekoopornymi

CZYM JEST LAKTOFERYNA?

Laktoferyna jest białkiem serwatkowym mleka, należącym do grupy glikoprotein (czyli białek zawierających oligosacharydy – pisałam o tym tutaj). Występuje zarówno
w mleku ludzkim, jak i krowim, jednakże w kobiecym pokarmie jest jej znacznie więcej. Laktoferyna (LF) jest wytwarzana przez komórki nabłonkowe błon śluzowych różnych narządów w tym w komórkach gruczołu sutkowego, znajdują się również w śluzowce układu rozrodczego, czy w układzie pokarmowym i oddechowym. Jej powstawanie w gruczole sutkowym jest m.in. regulowane hormonami takimi jak prolaktyna czy estrogen. Jest najbardziej poliwalentną (czyli posiadającą wile funkcji) substancją w organizmie człowieka, zabezpieczającą przed uszkodzeniami tkanek i infekcjami. Laktoferynie przypisuje się takie funkcje jak rozwój jelit, układu odpornościowego i stymulowanie powstawania zdrowej flory jelitowej u noworodków, jednak dowody naukowe nadal nie są jednorodne. . Badania wskazują, że ma wiele funkcji biologicznych, chociaż nie do końca poznanych. Za najważniejsze uznaje się: działanie przeciwzapalne i antybakteryjne, a za najistotniejszą – umiejętność wiązania żelaza niezbędnego do wzrostu bakterii (wiążąc wolne żelazo, uniemożliwia wykorzystanie go przez patogenne bakterie, działając w ten sposób bakteriostatycznie).

Laktoferyna, dzięki aktywności w stosunku do różnych patogenów, stanowi główny składnik obrony powierzchniowych błon śluzowych i neutrofili, komórek układu odpornościowego odpowiadających za procesy fagocytowania bakterii. Białko to wykazuje właściwości przeciwbakteryjne zarówno w stosunku do bakterii Gram (+) jak i Gram (-)., poprzez wspomniane ograniczenie dostępności żelaza, ale jednocześnie nasycona

żelazem jest w stanie unieszkodliwiać bakterie poprzez uszkadzanie ich ściany komórkowej, co zaburza procesy życiowe a jednocześnie daje możliwość bezpiecznego neutralizowania toksycznych dla komórek gospodarza składników przez laktoferynę. Badania wykazały dużą skuteczność laktoferyny w leczeniu infekcji lekoopornych *E.coli* , *S. aureus* i *K. pneumoniae.*

W badaniach z wykorzystaniem znakowania radioaktywnego wykazano, że laktoferyna szybko docierała do zainfekowanego miejsca i pozostawała tam długo, co pozwala przypuszczać o dużej precyzji i skuteczności tej substancji w leczeniu zakażeń lekoopornych. [5]

LAKTOFERYNA I ANTYBIOTYKI

Co ciekawe, samodzielnie stosowana nie ma dużego znaczenia przeciwbakteryjnego, ale już w połączeniu z antybiotykiem, nawet w niewielkich ilościach ma olbrzymie znaczenie dla działania antybiotyków. Badania wykazały że 4-16 zwiększa skuteczność działania penicyliny na szczep *Staphylococcus aureus* (gronkowiec złocisty) w szczepach naturalnie opornych na penicylinę. Dzieje się to za sprawą zmniejszenia aktywności β-laktamaz szczepów *S. areus*. [1]

CZYM JEST β–LAKTAMAZA?

β-laktamaza to enzym produkowany przez bakterie. Enzym ten neutralizuje działanie antybiotyku – rozkłada antybiotyk sprawiając, że jest nieskuteczny. Dotyczy to głównie penicylin naturalnych. Właśnie dlatego do najpopularniejszego antybiotyku z grupy penicylin augmentinu (amoksycyklina) dodawany jest kwasklawulanowy , którego zadaniem jest neutralizacja β-laktamaz, a tym samym umożliwienie działania antybiotyku[6].

MODULUJĄCE DZIAŁANIE LAKTOFERYNY

Przeprowadzono randomizowane, ślepe badanie z udziałem grupy

placebo, do którego zakwalifikowano 120 wcześniaków z bardzo małą masa urodzeniową (750-1500 gram). Grupy były dobierane komputerowo, poprzez losowanie. W każdej grupie (jedna z laktoferyną, druga placebo) było po 60 noworodków, rodzice wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. Co 12 godzin podawano im rekombinowaną laktoferynę ludzką (TLf) lub substancję pomocniczą dla czynnika biologicznego, bezpośrednio do żołądka (za pomocą sondy) w okresie 1-28 dnia życia. Laktoferyna pochodziła z pokarmu matek, którym pomagano pozyskiwać odpowiednie ilości mleka. W 21 dobie w podzbiorze 23 niemowląt przez 24h zbierano próbki kału.

wynik:

Infekcje wśród niemowląt leczonych TLF i placebo w ogólnej grupie badania klinicznego		
	TLF (n = 60)	**Placebo (n = 60)**
zakażenia Gram-ujemne	4	6
zakażenia Gram-dodatnie	5	13
CoNS krwi i / lub zakażenia dojścia centralnego	1 z 39	8 z 43

CoNS , gronkowce koagulazo-ujemne; *NS* , nie znaczące.

CoNS (Coagulase-negative staphylococcal) – zakażenie gronkowcem koagulozo- ujemnym. Badanie wykazało, że stosowanie laktoferyny w profilaktyce zakażeń gronkowcami krwi i wkucia centralnego jest skuteczne i zmniejsza ryzyko niemalże do zera. Metody pielęgnacji i leczenia w oddziałach intensywnej terapii noworodków takie jak sondy żołądkowe, zwiększają ryzyko wystąpienia NEC (martwicze zapalenie jelit) i bakteriemii (HAI – zakażenia szpitalne), zaś antybiotykoterapie niosą ze sobą ryzyko zaburzeń mikroflory jelitowej. Stosowanie laktoferyny może skutecznie zmniejszać ryzyko tych powikłań. [2]

Układ odpornościowy jest niezwykle złożony. Laktoferyna

odgrywa istotną rolę w przeciwdziałaniu potencjalnie szkodliwym zakażeniom oraz wydaje się wpływać na uruchamianie strategicznych dźwigni niezbędnych do modulowania reakcji obronnej organizmu. Oznacza to, że laktoferyna ma zdolność pobudzania układu immunologicznego, aby przeciwdziałać wnikaniu patogenów do organizmu, jednocześnie zapobiegając silnym reakcjom, które mogą być szkodliwe dla organizmu. Co ciekawe, efekty te można osiągnąć nie tylko poprzez laktoferynę wytwarzaną naturalnie przez komórki nabłonka śluzowego organizmu, ale również poprzez przyjmowanie jej doustne.

Laktoferyna jest wydzielana do wszystkich kluczowych płynów ustrojowych: płyn nasienny, wydzielina trzustki, łez, śliny, wydzieliny macicy i mleka, a jej stężenie u ludzi może wynosić od 1 do 7 g / l (siara). Dodatkowo znajduje się w błonach śluzowych nabłonków jelita, gdzie wraz z sekrecyjną immunoglobuliną A (pisałam o tym w artykułach: DLACZEGO MLEKO MAMY JEST ŻYWE? – PRZECIWCIAŁA ODPORNOŚCIOWE W MLEKU MAMY, Jak mleko mamy buduje odporność i przeciwdziała alergii?, Brak lub niedobór pokarmu i pokarm małowartościowy)i innymi komórkami obronnymi zapewnia homeostazę (równowagę) mikroorganizmów jelitowych.

Laktoferyna gromadzi się w miejscach gdzie rozwija się stan zapalny i łączy z leukocytami (komórki układu odpornościowego), w przypadku konieczności jest także uwalniana z innych narządów w organizmie by udać się w miejsce zapalenia. Z badań wynika, że laktoferyna, w zależności od stanu ogólnego człowieka, wykazuje zarówno działanie przeciwzapalne jak i prozapalne. Ze względu na wspomniane wysokie powinowactwo do żelaza, pozbawia mikroby możliwości rozwoju i namnażania, a tym samym uniemożliwia ekspansję (rozprzestrzenianie) patogenów do tkanek organizmu ludzkiego. Laktoferyna stanowi ważny element wrodzonego układu odpornościowego (pisałam o tym tutaj), ale też doskonale współpracuje z odpornością swoistą (IgA).

KORELACJA LAKTOFERYNY Z INNYMI BIAŁKAMI ODPORNOŚCIOWYMI

Pojawiły się ostatnio doniesienia o tworzeniu kompleksów pomiędzy laktoferyną a innymi białkami immunologicznymi. Chociaż nie znane jest znaczenie tych kompleksów zauważono, że mogą zwiększać lub modulować właściwości odpornościowe białek. Kompleks laktoferyny i ostepontyny (białko układu odpornościowego) został wyizolowany z mleka, dodatkowo laktoferyna tworzy kompleksy z białkami ostrej fazy: ceruloplazaminą i peroksydazą neutrofilową. Naukowcy uważają, że odgrywa to kluczową rolę w zapobieganiu uszkodzeniom tkanek związanych z procesami zapalnymi w organizmie w trakcie infekcji.

LAKTOFERYNA MODULUJE REAKCJE ODPORNOŚCIOWE WRODZONE I NABYTE

Badania wykazały, że laktoferyna ma umiejętności „nawoływania" komórek układu immunologicznego w miejsce stanu zapalnego, dotyczy to układu wrodzonego: monocyty, komórki dendrytyczne, odgrywające rolę w pobudzaniu aktywności limfocytów, limfocyty B i T, cytokiny, interferony, jednocześnie stymulując ich dojrzewanie. Laktoferyna przyjmowana doustnie (a wiec także z pokarmem kobiecym podczas karmienia piersią) jest w stanie znacząco poprawić i wzmocnić odpowiedź immunologiczną, a tym samym zapobiegać rozwojowi infekcji.[3]

WYKORZYSTANIE FUNKCJI LAKTOFERYNY W PRAKTYCE.

Badacze, w obliczu walki z postępującą liczbą bakterii opornych na antybiotyki, postanowili wykorzystać laktoferynę i jej możliwości. Wykorzystali do tego peptydową mikrokapsułkę podobną do kapsuły wirusa, stworzoną z cząsteczki laktoferyny otaczającej krótki fragment RNA mający na celu zakłócenie czynności życiowych chorobotwórczych bakterii.

Ryc. 1 budowa wirusa i bakteriofagu (wirusa atakującego bakterie) źródło: leki-opinie.pl

Stworzono więc sztucznego wirusa o silnym działaniu antybakteryjnym. Koncepcja zakłada, że mikrokapsułki z laktoferyną docierają do objętego infekcją miejsca organizmu i działają tylko w tym jednym miejscu na zasadzie szybkiej reakcji z błoną bakteryjną. Co ważne, w przeciwieństwie do innych leków antybakteryjnych działających ogólnoustrojowo wywołują szybkie miejscowe działanie, jednocześnie są nieaktywne biologicznie dla reszty organizmu i nie niosą ze sobą dodatkowych substancji potencjalnie szkodliwych, a więc minimalizują ryzyko powikłań i wystąpienia skutków ubocznych. Jest to wyzwanie dla współczesnej chemii supramolekularnej.
Kapsułki mogą się samoorganizować do indywidualnych podjednostek i wspierać oraz doprowadzać do wyciszenia infekcji. Dzięki temu że kapsułki są syntetyczne, są w stanie atakować bezpośrednio komórki bakteryjne, a ten fakt daje możliwości dostosowania do potrzeb i umożliwia łatwe kapsułkowanie substancji aktywnej. Elastyczność tej metody jest obiecująca.

PODSUMOWANIE

Laktoferyna ma kolosalne znaczenie w modulowaniu i obronie komórkowej organizmu poprzez szybkie gromadzenie się w miejscu objętym stanem zapalnym, swoje unikalne możliwości łączenia się z innymi komórkami organizmu i modulowanie ich działania wysokie powinowactwo do żelaza, a także neutralizowanie enzymów wytwarzanych przez bakterie lekooporne. Laktoferyna zawarta w pokarmie kobiecym, ma zatem kolosalne znaczenie dla wspierania naturalnych procesów odpornościowych w tym także dojrzewania układu pokarmowego karmionego piersią niemowlęcia.

Wykorzystanie niezwykłych właściwości laktoferyny niesie za sobą dalszy rozwój inżynierii strukturalnej i biologii molekularnej, a sama terapia wydaje się być szansą zwłaszcza ze względu na niezwykłą precyzję i bezpieczeństwo działania.

Źródła:

[1] Lacasse P. i wsp. „Utilization of lactoferrin to fight antibiotic-resistant mammary gland pathogens.” J Anim Sci. 2008 Mar;86(13 Suppl):66-71. Epub 2007 Jun 12.
[2] Sherman M. i wsp „ Randomized Control Trial of Human Recombinant Lactoferrin: A Substudy Reveals Effects on the Fecal Microbiome of Very Low Birth Weight Infants„, The Journal of Pediatrics Volume 173, Supplement, June 2016, Pages S37-S42
[3] Legrand D. „Overview of Lactoferrin as a Natural Immune Modulator„, The Journal of Pediatrics, Volume 173, Supplement, June 2016, Pages S10-S15
[4] Castelletto V. i wsp. „Structurally plastic peptide capsules for synthetic antimicrobial viruses” , Chem. Sci., 2016, **7**, 1707-1711
[5] Nibbering P.H. I wsp., „Human Lactoferrin and Peptides Derived from Its N Terminus Are Highly Effective against Infections with Antibiotic-Resistant Bacteria„, Infect. Immun. March 2001 vol. 69 no. 3 1469-1476
[6] Red. Rajtar-Cynke G., „Farmakologia. Podręcznik dla studentów i absolwentów wydziałów pielęgniarstwa i nauk o zdrowiu akademii medycznych, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2013