

# HAMLET – co to jest, jak działa?

HAMLET, nie tym razem to nie tragiczna postać z dramatu Shakespeare'a jak w nagłówku. Czym w takim razie jest?

Tym razem jest to kompleks białkowy, a dokładnie jest to kompleks złożony z ludzkiej alfa-laktoalbuminy i kwasu oleinowego (oba naturalnie występują w pokarmie) pisałam o tym: [tutaj](#), [tutaj](#) i [tutaj](#)).

HAMLET zabija komórki nowotworowe poprzez zmuszenie ich od środka do samozagłady, czyli wymusza na komórkach ich naturalną śmierć. W badaniach wykazano, że aby wszystko zadziało, potrzeba niskiego pH (takiego jak w żołądku). Izolowana  $\alpha$ -laktoalbumina nie wykazuje działania przeciwnowotworowego, ze względu na duże powinowactwo (chęć łączenia się) do cząsteczek  $\text{Ca}^{2+}$  (wapń). Pod wpływem niskiego pH i obecności kazeiny dochodzi przerwania wiązania z wapniem – co umożliwia połączenie cząsteczki  $\alpha$ -laktoalbuminy z kwasem oleinowym. Tak powstały kompleks jest gotowy do działania. Niezwykle istotnym jest fakt, że tylko ludzkie mleko jest źródłem cząsteczek tworzących kompleks HAMLET, w badaniach wykazano, że odpowiednik znajdujący się w mleku krowim, wykorzystywanym do produkcji mieszanek, nie ma tak silnego działania. Jeszcze jedna różnica polega na tym, że HAMLET oddziałuje tylko i wyłącznie na komórki zmienione nowotworowo, zaś HAMLET, również na zdrowe.

HAMLET – skąd nazwa?

**H**uman – ludzka

**A**LFA-lactalbumin ( $\alpha$ -lactalbumin) –  $\alpha$ -lactoalbumina

**M**ade – powodująca

**L**Ethal to – śmierć

**T**umor cells – komórek guza

## Jak działa HAMLET?

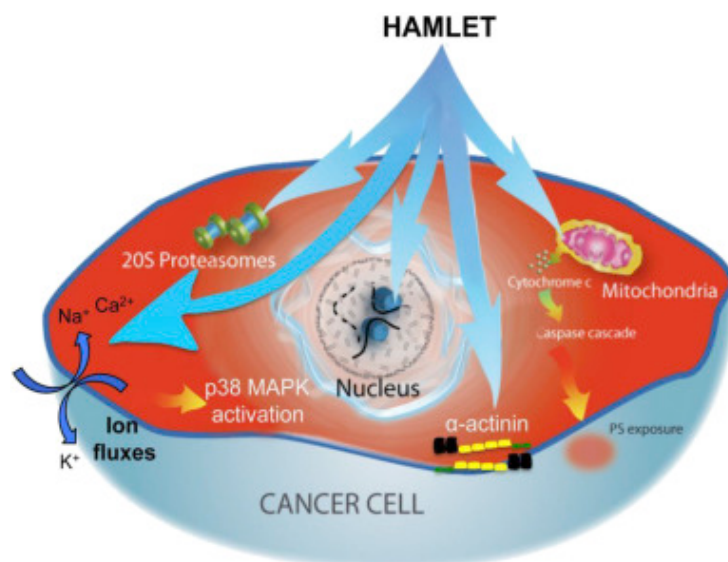
HAMLET łączy się z powierzchnią komórki nowotworowej. Po związaniu się z powierzchnią komórki nowotworowej HAMLET, wnika do wnętrza i przemieszcza się do jądra, tam powoduje rozpad struktury chromatyny (zawierającej DNA) i tym samym fragmentację DNA. Oprócz tego prowadzi do wewnętrznej degradacji innych organelli komórki nowotworowej aktywując kaskadę kaspazy (enzymy, które po aktywacji niszczą białka komórkowe, przecinając wiązanie białkowe, powodując ich śmierć) oraz pęcznienie mitochondrów.

Aktualnie trwają badania InVitro, nad uzyskaniem kompleksu HAMLET w leczeniu nowotworów. Jak dotąd udowodniono jego skuteczność w niszczeniu komórek 40 różnych nowotworów.

Dodatkowo, badania wykazały skuteczność HAMLETa w leczeniu infekcji antybiotykoodpornych takich jak infekcje *Streptococcus pneumoniae* oraz metycilinooporny *Staphylococcus aureus* (MRSA)

HAMLET wiąże się i zatrzymuje aktywność pomp biologicznych i transporterów, które pomagają w regulowaniu przepływu jonów na zewnątrz komórki. HAMLET również wiąże i blokuje aktywność dwóch enzymów niezbędnych bakteriom do uzyskania energii.

HAMLET rozpoczyna łańcuch reakcji chemicznych, podobny do tego w przyrodzie, wówczas komórki bakteryjne ulegają autodestrukcji. Ten proces obejmuje śmiertelny napływ wapnia i aktywację enzymów aktywujących procesy naturalnej śmierci (apoptozy).



<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0006291X1631779X-gr1.jpg>

Cały czas odkrywane są nowe właściwości mleka kobiecego i jego składników, nie tylko w żywieniu niemowląt i wpływanie na ich zdrowie i rozwój, ale także w leczeniu dorosłych.

W przypadku HAMLET wykazano skuteczność w leczeniu glejaka, raka pęcherza oraz raka jelita w modelu zwierzęcym, dalsze badania już na ludziach wykazały skuteczność w leczeniu brodawczaka skóry oraz pęcherza moczowego.

W przypadku brodawczaka, w podwójnej ślepej próbie z placebo. Pacjentom z brodawczakiem opornym na leczenie na dłoniach i stopach, podawano HAMLET lub roztwór soli (placebo) przez 3 tygodnie, stosowany miejscowo, wyniki wykazały:

1. Zmniejszenie uszkodzenia o ponad 75%
2. Zmniejszenie objętości zmian w 100% przypadków
3. Zaś u 83% całkowite ustąpienie objawów w przeciągu 2 lat od leczenia

### W przypadku raka pęcherza

Badanie polegało na iniekcji kompleksu HAMLET bezpośrednio do pęcherza osób chorujących 5x dziennie po 25mg/ml przez 5

kolejnych dni poprzedzających operację pęcherza. W badaniu moczu wykazano duże ilości komórek nowotworowych po 2h od podania kompleksu HAMLET. Większość spośród tych komórek była martwa i wykazywała śmierć w wyniku apoptozy. Zaobserwowano zmniejszenie rozmiaru nowotworu a w biopsji wykryto apoptyczne (martwe) komórki nowotworu.

HAMLET wydaje się być obiecującym lekiem w leczeniu raka pęcherza moczowego, badania trwają. W przeciwieństwie do tradycyjnego leczenia jest w 100% bezpieczny i nie niesie za sobą skutków ubocznych i wyniszczających organizm tak jak tradycyjne metody leczenia

A jakie jeszcze moce mleka kobiecego odkryją naukowcy, czas pokaże.

#### **Źródła:**

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3725852/>
2. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0017717>
3. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1110/ps.04982905/full>
4. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1110/ps.0231003/full>
5. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.22810/full>
6. <http://femaltiker.pl/hamlet-sila-tkwiaca-mleku-matki/>
7. [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4615-0559-4\\_14](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4615-0559-4_14)
8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC41287/pdf/pnas01495-0467.pdf>
9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2253409/>
10. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-4658.2010.07890.x/full>
11. <https://www.sciencedaily.com/releases/2013/05/1305011929>

[21.htm](#)

12. <http://www-1sciencedirect-1com-1saq9619w0176.han.cib.umed.lodz.pl/science/article/pii/S0006291X1631779X>
13. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.22810/full>

---

# DLACZEGO MLEKO MAMY JEST ŻYWE? – PRZECIWCIAŁA ODPORNOŚCIOWE W MLEKU MAMY

## CZYM JEST ODPORNOŚĆ?

Odporność to umiejętność organizmu radzenia sobie z wnikającymi do niego patogenami. Za działania odpornościowe odpowiadają białka odpornościowe. Różnych białek odpornościowych jest we krwi i w mleku dość dużo.

Zacznijmy od tego, że układ odpornościowy składa się z 2 form walki z infekcjami: nieswoistej inaczej wrodzonej oraz swoistej – wyuczonej, czyli nabytej. Czym się one różnią?

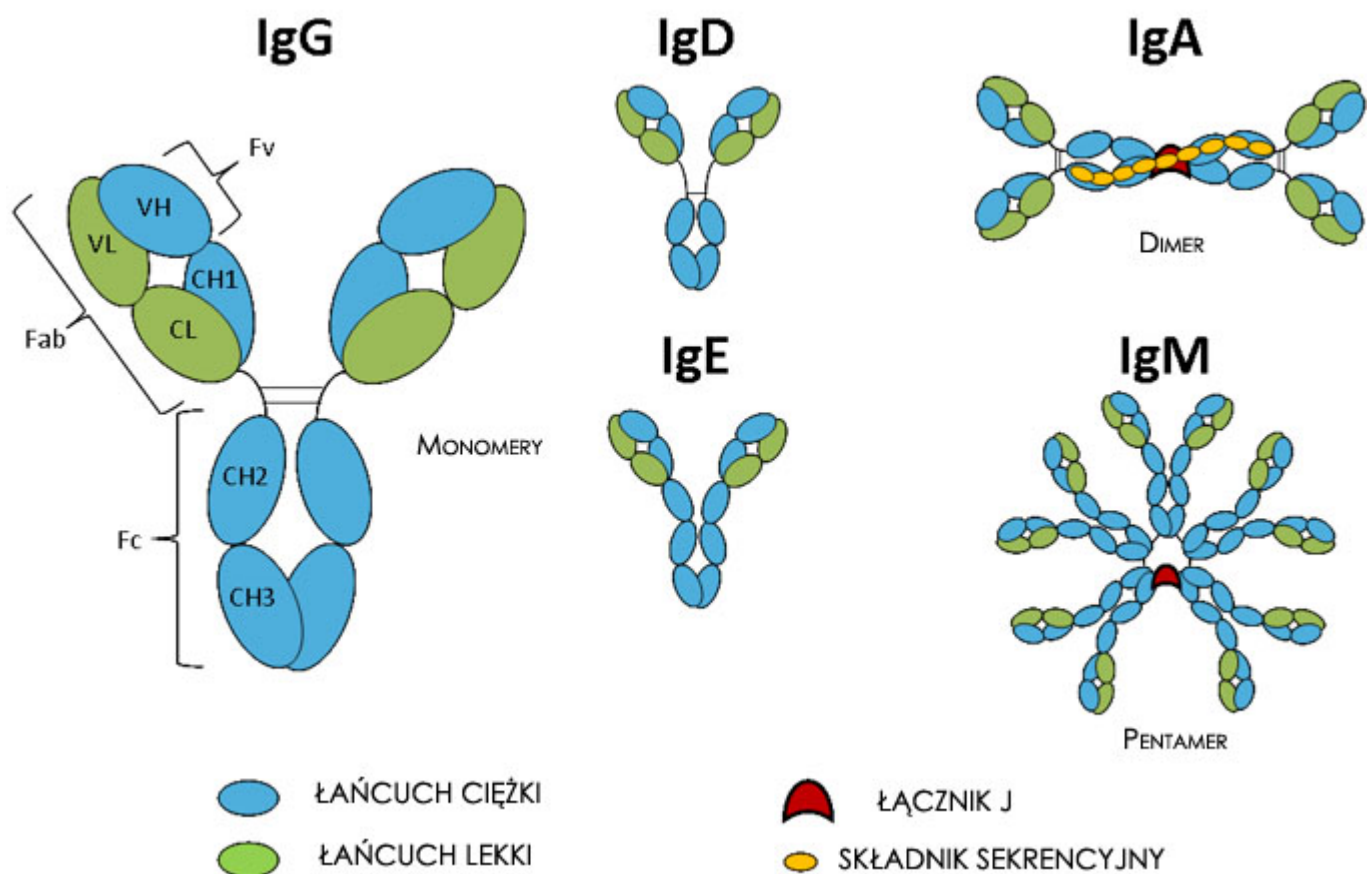
**Odporność nieswoista** – to odporność wrodzona, ogólna, ukierunkowana na obce białka, ale bez rozróżniania ich na konkretne patogeny. Po prostu funkcjonuje na zasadzie moje – obce. Jej działanie polega na uruchomieniu komórek żernych: makrofagów, granulocytów. Mechanizmy te działają zawsze w taki sam sposób niezależnie od tego czy organizm miał, czy też nie miał kontaktu z danym patogenem w przeszłości. Te białka gromadzą się w miejscu, w którym pojawią się obce komórki – patogeny i „neutralizują” je. Kiedy odporność wrodzona nie daje rady, do ataku rusza odporność swoista. Odporność nieswoista działa na 4 obszarach: bariery mechaniczne (skóra

śluz), chemiczne (cytokiny, enzymy), mikrobiologiczna (bakteryjna flora fizjologiczna) i komórki żerne, ale także **gorączka i odczyn zapalny** (dlatego podawanie leków przeciwzapalnych i przeciwgorączkowych, wcale nie leczy, a wręcz działa odwrotnie, bo unieruchamia układ odpornościowy).

**Odporność swoista** – to wyspecjalizowane białka z antygenami ukierunkowanymi na konkretne patogeny, na tej odporności opierają się szczepienia. W skład wchodzi immunoglobuliny A, D, E, G, M (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM), limfocyty B – odpowiedź humoralna i limfocyty T – odpowiedź komórkowa. Pierwszy kontakt z antygenem powoduje wytworzenie **pierwotnej odpowiedzi immunologicznej**, w której biorą udział limfocyty, a ponieważ żyją długo mogą szybko reagować na ponowną inwazję zakażenia. Z czasem jednak tych wrażliwych limfocytów ubywa (w miarę braku kontaktu z antygenem drobnoustroju chorobotwórczego). Jednak, jeśli po pewnym czasie dojdzie do ponownego wniknięcia patogenu dochodzi do wytworzenia wtórnej odpowiedzi immunologicznej opierającej się na komórkach pamięci – matrycy, dzięki czemu jest ona szybka i precyzyjna. Już niewielka ilość (znacznie mniejsza niż przy odpowiedzi pierwotnej) indukuje intensywną odpowiedź immunologiczną. W odpowiedzi swoistej główną rolę odgrywają przeciwciała i o ile w pierwotnej są to głównie IgM i nieznacznie IgG, o tyle we wtórnej IgG dominuje odpowiedź immunologiczną.

## **PRZECIWCIAŁA**

Przeciwciała mają różne oznaczenia i różną budowę, mają też różne znaczenie. Wszystkie można znaleźć w pokarmie matki, a IgG przechodzą przez barierę łożyskową w ciąży chroniąc płód. Immunoglobuliny ze względu na budowę dzielimy na 3 grupy: monomery (IgD, IgE, IgG), dimer (IgA) i pentamer (IgM).



**Immunoglobulina A** – pierwsza linia obrony przeciwko organizmom wnikającym przez błony śluzowe Ig A jest syntetyzowana lokalnie przez plazmocyty a następnie wiązana przez komórki nabłonkowe, które ją transportują do światła jelit gdzie zostaje uwolniona. Ig A zapobiega kolonizacji patogenów na błonach śluzowych i pośredniczy w ich fagocytozie (unieczynnieniu patogenów – poprzez pochłanianie przez fagocyty).

**Sekrecyjne IgA** są wytwarzane lokalnie w jelicie, są też obecne w pokarmie kobiecym i pokrywa jelita niemowlęcia, stanowiąc barierę nie tylko przed patogenami, ale także reakcjami alergicznymi. Ciało dziecka zacznie samodzielnie wytwarzać te przeciwciała dopiero około 6 miesiąca życia, stąd często w tym okresie pojawiają się u dzieci, często wraz z rozszerzaniem diety, reakcje alergiczne, które nie miały miejsca w okresie wyłącznego karmienia piersią.

**Immunoglobulina E** – odgrywa zasadniczą rolę w obronie przeciw pasożytom oraz reakcjach alergicznych. To właśnie ta

immunoglobulina jest oznaczana w testach z krwi, kiedy poszukujemy alergii. Powstaje w pierwszym kontakcie z potencjalnym alergenem lub kontakcie z pasożytem. Ponowne wprowadzenie alergenu – białka powodującego reakcję alergiczną do uczulonego organizmu i „zestknięcie” się z komórkami tuczными (znajdują się w skórze, kiedy pękają, skóra najpierw staje się sucha i swędząca, a z czasem pęka może dojść do wysięków – Atopowe Zapalenie Skóry) powoduje wiązanie się tego antygeny IgE, co prowadzi do aktywacji komórek i uwolnienia mediatorów jak np. histamina. Kiedy mówimy o alergii wyróżniamy alergię IgE-zależną i IgE-niezależną, rządzą nimi różne reakcje prowadzące do reakcji alergicznej.

W reakcjach IgE-zależnych, dochodzi do wytworzenia swoistych przeciwciał IgE przeciwko danemu antygenowi, np. białko mleka krowiego, białko żółtka jaja, białko białka jaja, białko występujące w jabłku, etc, jeśli organizm jest uczulony i wytworzy przeciwciała zostaną one oznaczone w jednej z 7 klas:

Normy wyników – immunologia <sup>(3)</sup>

WYNIKI IgE SWOISTE (kUA/I)			
Klasa	Stężenie	Wynik	Prawdopodobieństwo wystąpienia anafilaksji
0	<0,35	brak swoistych IgE (atopia wątpliwa)	20%
1	0,35-0,7	b. mało swoistych IgE (atopia możliwa)	30%
2	0,7-3,5	mało swoistych IgE (pozytywny)	40%
3	3,5-17,5	średni poziom swoistych IgE (pozytywny)	50%
4	17,5-50	duży poziom swoistych IgE (pozytywny)	60%

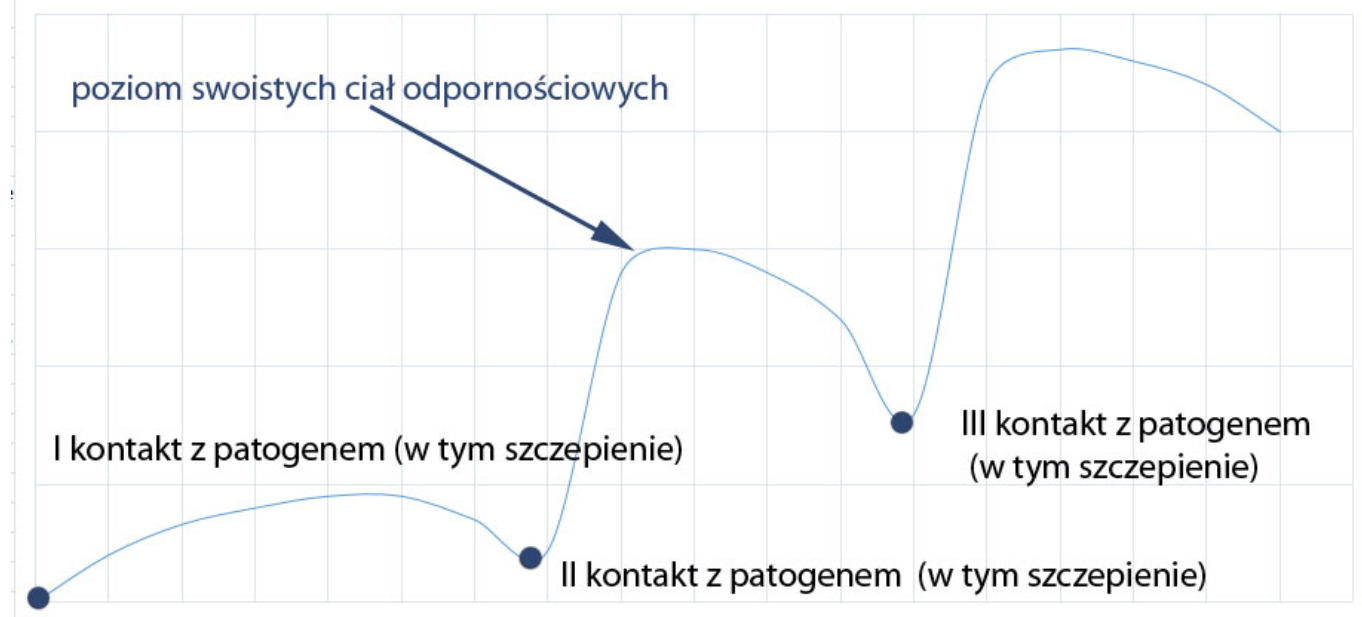


5	50-100	wysoki poziom swoistych IgE (pozytywny)	70%
6	>100	b. wysoki poziom swoistych IgE (pozytywny)	80%

Obecność przeciwciał nie determinuje wystąpienia alergii i nie służy do diagnozowania alergii, jest jedynie wskazówką gdzie można szukać, oraz określa ryzyko wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego. Oprócz alergii IgE zależnych, mamy jeszcze IgE niezależną, tzw reakcje histaminowe, które wychodzą w . Reakcję histaminową mogą powodować nie tylko pyłki czy pokarmy, ale również leki, pasożyty, czy metale. Obecność przeciwciał świadczy o tym, że organizm miał kontakt i wytworzył przeciwciała, ale wcale nie musi oznaczać alergii, dlatego w diagnostyce oznaczenie poziomu przeciwciał IgE jest badaniem dodatkowym, a nie podstawowym.

**Immunoglobulina G** – zapewniają odporność na czynniki infekcyjne dostające się przez krew. Ta immunoglobulina mówi nam o infekcjach, które przeszliśmy, stanowi **pamięć immunologiczną**. Jest zapisem informacji o chorobie i sposobie jej pokonania, występuje w organizmie po szczepieniu i stanowi rezerwuar wojsk gotowych do ataku w chwili inwazji, mają zdolność intensywnego namnażania z „matrycy”. Dzięki tej immunoglobulinie na choroby takie jak świnka, odra, różyczka, ospa zapadamy tylko raz, ta sama odpowiedź wykorzystywana jest w szczepieniach ochronnych.

## Swoista odpowiedź immunologiczna



**Immunoglobulina M** – pierwsze przeciwciała syntetyzowane w odpowiedzi immunologicznej – informuje nas o świeżej, właśnie toczącej się infekcji (wczesna faza, zanim IgG nie osiągnie odpowiedniego poziomu).

## PRZECIWCIAŁA W POKARMIE KOBIECYM

Wszystkie te immunoglobuliny trafiają do pokarmu kobiecego i chronią niemowlę – jest to ochrona bierna -przechodzą komórki, ale nie przechodzi matryca odpornościowa, a więc nie można ich traktować, jako długotrwała ochronę „odnawialną”. Komórki te chronią dziecko tak długo dopóki żyją, a ponieważ układ odpornościowy zaczyna dojrzewać dopiero ok. 6 miesiąca życia i ten proces trwa do końca 2 roku życia, dlatego tak ważne jest wyłączenie karmienia piersią w okresie, w którym układ immunologiczny dziecka jeszcze nie działa i kontynuować tak długo, aż osiągnie względną dojrzałość i przeciwciała z pokarmu matki nie są już tak istotne, chociaż zawsze wspierają organizm dziecka.

Ponadto w okresie po 2 roku życia zawartość przeciwciał w pokarmie wzrasta, stanowiąc dodatkowe wzmocnienie dla rozpoczynającego samodzielną drogę układu odpornościowego dziecka. Upraszczając pomiędzy 6 – 24 miesiącem życia system

odpornościowy dziecka ma plaketkę „UCZĘ SIĘ” i działa pod opieką przeciwciał matki, po 24 może podjąć samodzielną pracę „na stażu”, z niewielką pomocą przeciwciał z pokarmu. Immunoglobuliny matki to „nauczyciele” dla rozwijającego się układu immunologicznego niemowlęcia. Zawartość przeciwciał w pokarmie jest zmienna i zależna od zapotrzebowania dziecka. Jeśli matka przechodzi infekcje natychmiast wzrasta ilość przeciwciał w jej krwi a tym samym w pokarmie, dzięki temu zapewnia dziecku ochronę przed chorobą, którą właśnie przechodzi. Oczywiście nie jest to ochrona 100% ale znacząco zmniejsza ryzyko zainfekowania i łagodzi przebieg infekcji. Należy pamiętać, że w przeciwieństwie do odporności swoistej wytworzonej przez dziecko w wyniku infekcji lub szczepienia, bierna odporność pochodząca od matki z czasem zanika, ale jak długo dziecko jest karmione piersią, tak długo gwarantujemy dziecku wsparcie przeciwciał odpornościowych. Długofalowo karmienie piersią nie da odporności niezbędnej do ochrony przed chorobami zakaźnymi po zakończeniu karmienia piersią, ale nawet przechorowanie nie zawsze daje taką gwarancję. W przekazywaniu przeciwciał ważna jest ochrona „TU I TERAZ”.

## **JAK TO DZIAŁA W PRAKTYCE?**

IgA może działać w trybie silnego ukierunkowania do neutralizacji toksyn lub drobnoustrojów chorobotwórczych w świetle jelita, ponieważ mają znaczenie w budowaniu biofilmu z bakterii probiotycznych, będących ważną częścią wyściółki jelitowej. Obok sIgA immunoglobuliny G również odgrywają kluczową rolę w tworzeniu systemu immunologicznego niemowląt, jako że w przeciwieństwie do IgA, które pokrywa wyściółkę jelita, antygeny IgG aktywnie przenikają przez bariery jelitowe używając do tego specjalnego receptora obecnego w jelitach noworodków – receptora Fc. Zarówno sIgA i IgG matki może mieć kluczowe znaczenie dla rozwoju braku reakcji na nieszkodliwe komensale (bakterie symbiotyczne) i antygeny żywności (potencjalne alergeny), a tym samym wywołanie

tolerancji doustnej na potencjalne składniki alergenne. Rozwój mikroflory jelit niemowlęcia jest absolutnie niezbędny do przygotowania komórek jelitowych do wytwarzania przez niemowlę własnych przeciwciał sekrecyjnych IgA. Badania na myszach wykazały, że oczyszczenie środowiska z patogenów doprowadziło do radykalnego zredukowania komórek błony śluzowej jelita wydzielających IgA, natomiast badania z wykorzystaniem synbiotyków i probiotyków podawanych niemowlętom przez 6 miesięcy wykazały podwyższony poziom sIgA, oraz jednoczesnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia alergii przed 2 rokiem życia. [Kukkonen, Kuitunen, Haahtela, Korpela, Poussa, Savilahti, 2009] <sup>(1)</sup>

## **PODSUMOWANIE**

Przeciwciała zawarte w pokarmie kobiecym aktywnie chronią układ odpornościowy niemowlęcia, jednocześnie ucząc go prawidłowego funkcjonowania, wspierają rozwój mikroflory jelitowej, aby umożliwić rozwój komórek odpowiedzialnych za produkcję przeciwciał tym samym przygotować go do samodzielnej pracy, dodatkowo chronić przed rozwojem alergii.

## **NATURA JEST GENIALNA, DAJE NAUCZYCIELA TWORZĄCEMU SIĘ SYSTEMOWI IMMUNOLOGICZNEMU, ABY TEN NAJLEPIEJ „WYSZKOLIŁ” PRZECIWCIAŁA NIEMOWLĘCIA.**

Dlatego też dzieci karmione piersią, o wiele lepiej znoszą szczepienia, gdyż są pod opieką przeciwciał matki. Dziecko pozbawione dobroczynnego wpływu żywych substancji mleka mamy ma od urodzenia pod górkę, bo jego układ odpornościowy musi wszystko wytworzyć sam od podstaw.

### **Źródła:**

(1) H. Wopereis, R. Oozer, K. Knipping, C. Belzer, J. Knol –

***Pediatric Allergy and Immunology*** “The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis” – 5 June 2014.

(2) Piotr B. Heczko, ***„Mikrobiologia. Podręcznik dla pielęgniarek”***, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007

(3) Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce, „Normy wyników – immunologia”

(4) Dr n. med. A. Banaszekiewicz, ***„Dlaczego pokarm kobiecy jest tak wartościowy i unikalny?”***, Centrum Nauki o Laktacji

(5) prof. dr hab. n. med. J. Ł. Grzegorzczak, Wykład ***„Układ odpornościowy człowieka a mikroorganizmy”***, Zakład Mikrobiologii Laboratoryjnej i Immunologii Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi