

# Laktoferyna – białko o multiwłaściwościach

## Lactoferrin – multi properties protein

### Streszczenie:

Laktoferyna jest białkiem obecnym w płynach ustrojowych i wydzielinach śluzowych. Posiada właściwości przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze i antywirusowe. Wykazuje również działanie przeciwzapalne, przeciwnowotworowe, przeciwbólowe oraz reguluje metabolizm. Tak szerokie spektrum działania skłania do jej bliższego poznania. Od niedawna stała się obiektem dużego zainteresowania naukowców.

### Słowa kluczowe:

Laktoferyna, białka antybakteryjne, białka przeciwwirusowe, właściwości przeciwzapalne.

### Summary:

Lactoferrin is a protein found in body and secretory fluids. It has anti-microbial, antifungal, antiviral and anti-inflammatory properties. In addition to, it has also anticancer activity and has influence on regulation of metabolism. A broad spectrum of activity encourages to better understanding of protein. Recently it became the object of fascination for scientists.

### Key words:

Lactoferrin, antimicrobial protein, antiviral protein, anti-inflammatory properties



mgr **Marta Wołonciej**, asystent  
dr hab. **Wiesława Roszkowska-Jakimiec**,  
kierownik Zakładu  
**Zakład Analizy Instrumentalnej**  
**Uniwersytet Medyczny w Białymstoku**

Zatwierdzono do opublikowania: grudniu 2016 r.

Laktoferynę (LF) wyizolowano po raz pierwszy z mleka (Groves) [6] w roku 1960. Nazwano ją wówczas „czerwonym białkiem z mleka”. Jest glikoproteiną należącą do rodziny transferyn. Nazwa laktoferyna pochodzi od słów: *lac* (z łac. oznacza mleko, *lacto* – mleczny) oraz *ferum* (z łac. żelazo – wskazuje na jej powinowactwo do żelaza). Zdolność do wiązania żelaza jest jedną z jej najwcześniej odkrytych właściwości [1, 5].

Laktoferyna jest białkiem o masie cząsteczkowej ok. 80 kD, składającym się z 689 aminokwasów połączonych 17 mostkami disiarczkowymi. Jest zbudowana z pojedynczego łańcucha polipeptydowego posiadającego dwa homologiczne płaty: N i C. Każdy z płatów ma jedno miejsce wiążące, mogące skoordynować jeden jon żelaza Fe(III). W organizmie laktoferyna może występować

w postaci dwóch form, różniących się występowaniem jonów żelaza: odmiana *holo-laktoferyna* posiada skoordynowane jony żelaza w miejscach wiążących oraz odmiana *apo-laktoferyna* nie posiada jonów żelaza [2, 3, 5].

### Występowanie w organizmie

Laktoferyna jest wytwarzana przez komórki nabłonkowe; obecna jest w wydzielinach na powierzchni błon śluzowych. Znajduje się również w ziarnistościach granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilach), skąd podczas urazu, infekcji lub zapalenia uwalniana jest do krwi. Białko to jest obecne we wszystkich wydzielinach ustrojowych: mleku, łzach, ślinie, wydzielinie śluzówki nosa, drogach oddechowych, pokarmowych, rodnych, płynie nasiennym, płynie maziówkowym, płynie mózgowo

-rdzeniowym, a także żółci, moczu, kale, pocie, woskowinie usznej oraz we krwi. Dzielne wytwarzanie laktoferyny w organizmie zdrowego człowieka wynosi ok. 5 g, z czego jedynie 10 proc. uwalniane jest z komórek podczas ich metabolizmu. Podczas zakażenia bakteryjnego ilość neutrofilów wzrasta nawet 50-krotnie; w tym czasie wytwarzanie laktoferyny wzrasta do ok. 30 g/dobę, z czego ok. 10 g jest uwalniane do krwiobiegu [1, 3].

### Laktoferyna w mleku matki

Wysokie stężenie laktoferyny występuje w sianie (łac. *Colostrum*) – mleku wydzielanym i gromadzonym w ostatnich dniach ciąży (5-15 mg/ml laktoferyny w ludzkiej sianie, zaś w kolejnych dniach laktacji 1-3 mg/ml). Dostarczana noworodkom wraz z mlekiem mat-

ki odgrywa kluczową rolę w obronie przed drobnoustrojami chorobotwórczymi. U dzieci karmionych sztucznym mlekiem nie osiąga się odpowiednio wysokiego stężenia laktoferyny, dlatego też u wcześniaków i noworodków z niską masą ciała powoduje to zwiększoną możliwość zachorowania na sepsę. Ponadto sztuczne mieszanki mleka są często wzbogacane żelazem oraz laktoferyną o nieznanym stopniu wysycenia żelazem. W konsekwencji takiej suplementacji dostarcza się noworodkom ogromną porcję wolnego żelaza, będącego idealną pożywką dla bakterii [2].

### Funkcja antybakteryjna

Poprzez zdolność laktoferyny do wychwytywania i chelatowania jonów żelaza w organizmie zmniejsza się ilość wolnego żelaza korzystnego dla patogennych mikroorganizmów (wysokie stężenie żelaza potrzebne jest niektórym szczepom bakterii, aby mogły utworzyć warstwy biologiczne), a tym samym opóźnia się ich wzrost [2, 5]. Laktoferyna może bezpośrednio uszkadzać ściany komórek bakteryjnych i zaburzać ich metabolizm. Ponadto hamuje procesy adhezji patogenów do tkanek oraz rozkłada enzymatycznie czynniki wirulencji drobnoustrojów [1]. Działanie laktoferyny zostało udokumentowane zarówno w stosunku do bakterii Gram(+) oraz Gram(-) [5].

Ważną cechą LF jest selektywność jej działania. Polega ona na hamowaniu patogennych bakterii jelitowych (głównie *Enterobacteriaceae*) przy jednoczesnym braku złego wpływu na korzystne bakterie jelitowe (z rodziny *Bifidobacterium*), dzięki czemu reguluje florę bakteryjną w układzie trawiennym [4]. W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, iż laktoferyna ma zdolność do zapobiegania przyłączenia się niektórych bakterii do komórek gospodarza [6]. Działanie LF polega między innymi na zwiększeniu ruchu drgającego bakterii, utrudniając im tworzenie kolonii i biofilmu (rozbudowana i trwała struktura bakterii, tworząca się na powierzchni nabłonków w przewlekłych infekcjach) [1, 2].

Laktoferyna zalicza się do białek antybakteryjnych. W badaniach *in vitro* wykazano jej aktywność przeciwko: *Staphylococcus aureus* (gronkowiec złocisty – odporny na szereg stosowanych leków), MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – szczep odporny na metycylinę), *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus subtilis* czy *Streptococcus mutans*.

### Funkcja przeciwwirusowa

Mechanizm aktywności przeciwwirusowej laktoferyny polega na wiązaniu i blokowaniu cząsteczek powierzchniowych na komórkach tak, by nie mogły być wykorzystane przez cząsteczki wirusa [1]. W ten sposób laktoferyna zapobiega przedostawaniu się wirusów do komórek gospodarza, a zakażenie zatrzymuje się na wczesnym etapie. Do wirusów szczególnie wrażliwych na takie działanie należą: wirus opryszczki (HSV – *Herpes simplex* 1 i 2), wirus brodawczaka ludzkiego (HPV), wirus zapalenia wątroby typu C (HCV) oraz typu B (HBV), wirus grypy A, wirus paragrypy PIV, ludzki wirus cytomegalii (HCMV), rotawirus, oraz enterowirus [2, 7]. Badania *in vitro* pokazują, że laktoferyna wykazuje też silną aktywność przeciwko wirusowi HIV, ze względu na hamowanie replikacji wirusa w organizmie gospodarza oraz blokowanie receptorów komórkowych wirusa, poprzez wiązanie się LF do białek powierzchniowych [4]. Udowodniono, iż stosowanie laktoferyny łącznie z niektórymi lekami przeciwwirusowymi pozwala nawet siedmiokrotnie zredukować efektywną dawkę leków [12].

### Funkcja przeciwgrzybicza i przeciw pasożytnicza

Laktoferyna wykazuje aktywność przeciwgrzybiczą, zwłaszcza wobec *Candida albicans* i kilku innych gatunków *Candida*. Ostatnie badania pokazują, iż LF może hamować wzrost kolonii zarówno *Candida albicans*, *Candida krusei* oraz *Candida tropicalis* poprzez dezintegrację ścian komórkowych grzybów. Badanie z użyciem mikroskopu elektronowego wykazało zmiany na powierzchni komórek – two-

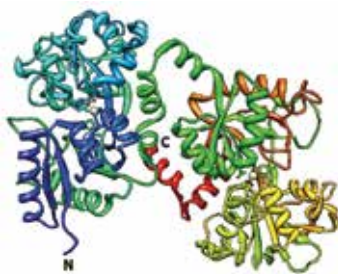
żenie pęcherzyków i wyciek białek, co wskazuje na bezpośrednie działanie toksyczne na komórki grzybów [1]. Podstawą mechanizmu aktywności przeciwpasożytniczej LF wobec *Pneumocystis carinii* jest jej konkurencja z pasożytem o jony żelaza. Udowodniono również, iż infekcyjność pasożyta toksoplazmy zmniejsza się po inkubacji w obecności laktoferyny [5, 7]. Ostatnie badania donoszą, że LF jest skuteczna również w zwalczaniu zakażeń zarodźcem *Plasmodium falciparum* oraz świdrowcem *Trypanosoma cruzi* [11].

### Laktoferyna w obronie immunologicznej organizmu

Laktoferyna może w sposób bezpośredni wpływać na odpowiedź immunologiczną gospodarza poprzez pobudzenie syntezy nieswoistych przeciwciał IgA i IgG w jelicie [10]. LF zdolna jest do stymulowania dojrzewania oraz różnicowania tymocytów do dojrzałych limfocytów T oraz promuje dojrzewanie limfocytów B, umożliwiając im prezentację antygenów [11]. Laktoferyna działa przeciwzapalnie w mechanizmie modulacji układu immunologicznego – obniża stężenie cytokin prozapalnych (czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor*  $\alpha$ ], interleukiny 1 $\beta$  i interleukiny 6 [IL-1 $\beta$ , IL-6]) oraz stymuluje wytwarzanie cytokin przeciwzapalnych (IL-4 i IL-10). Podczas infekcji zwiększa się ilość wytwarzanych cytokin prozapalnych. Badania przeprowadzone na ciężarnych myszach wykazywały, iż w zakażeniach bakteryjnych, w których doszło do zapalenia błon płodowych (częsta przyczyna poronień i przedwczesnych porodów), LF podana doustnie obniżała stężenie IL-6 w surowicy zwierząt i przedłużała trwanie ciąży [4, 8].

### Aktywność przeciwnowotworowa i chemioprewencyjna

Żelazo, w drodze reakcji Fentona, przyczynia się do powstawania w nadmiarze reaktywnych form tlenu i azotu (RFT i RFA), takich jak: nadtlenek wodoru, jony hydroksylowe, jony ponadtlenkowe, tlenek azotu, ditlenek azotu.



Struktura ludzkiej holo-laktoferyny

Rozpoczynają one procesy oksydacyjne w organizmie, uszkadzają DNA komórek i wspomagają rozwój nowotworów. Laktoferyna, wychytując jony żelaza, zmniejsza tym samym szkodliwy wpływ związany z powstawaniem wolnych rodników. Działanie antyoksydacyjne jest wykorzystywane również w celu obrony zdrowych tkanek przed RFT w czasie leczenia cytostatyycznego, dlatego też LF może służyć zahamowaniu rozwoju procesu kancerogenezy oraz w prewencji nowotworowej [9]. Ostatnie badania kliniczne wykazują, iż rozwój raka jelita grubego u zwierząt był hamowany przez laktoferynę, a u ludzi LF hamowała ryzyko powstania raka okrężnicy. W przypadku raka sutka LF jest w stanie ograniczyć rozwój komórek nowotworowych, a dodanie egzogennej laktoferyny do pożywki hodowlanej linii komórek raka sutka (MDA-MB-231) spowodowało zatrzymanie cyklu komórkowego na poziomie G1 / S [11]. W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* wołowa laktoferyna wywierała działanie cytotoksyczne na komórki włóknia-mięsaka, czerniaka i raka okrężnicy, a także hamowała proliferację komórek raka płuc [12]. Ponadto LF ma zdolność do hamowania angiogenezy wokół guzów nowo-

tworowych, dzięki czemu hamowała wzrost guza oraz tworzenie możliwych przerzutów [13].

### Podsumowanie

Przedstawione doniesienia na temat znaczenia laktoferyny wskazują na jego szeroki i istotny charakter, jak również na wiele funkcji w organizmie pełnionych przez laktoferynę. Jest ona białkiem ogromnych możliwości, które są interesującym obiektem najnowszych badań.

Laktoferyna posiada jeszcze wiele mechanizmów do odkrycia i wyjaśnienia. Szereg jej właściwości skłania naukowców do poszukiwania medycznych i biotechnologicznych rozwiązań wykorzystujących jej potencjał. W przyszłości preparaty z dodatkiem laktoferyny znajdą niewątpliwie zastosowanie w prewencji i leczeniu wielu schorzeń, np. o podłożu zakaźnym, zapalnym, a może nawet w onkologii.

Adres do korespondencji:

marta.swieczkowska@umb.edu.pl

### Piśmiennictwo:

- [1.] Artym J.: *Udział laktoferyny w gospodarce żelazem w organizmie. Część II. Działanie przeciwmikrobiologiczne i przeciwzapalne poprzez sekwestrację żelaza. Postępy Hig. Med. Dosw.*, 2010; 64: 604-616;
- [2.] Gajda-Morszewski P., Śpiewak K.: *Laktoferyna – białko multipotencjalne. Zeszyty Naukowe Doktorantów UJ Nauki Ścisłe*, 2015; 10: 177-188;
- [3.] Moradian F., Sharbafi R., Rafiei A.: *Lactoferrin, isolation, purification and antimicrobial effects. Journal of Medical and Bioengineering* 2014; 3: 203-206;

[4.] Piskorska-Jasiulewicz M.M., Witkowska-Zimny M.: *Mleko kobiece jako naturalny produkt leczniczy. Problemy Pielęgniarstwa*, 2015; 23(3): 417-422;

[5.] García-Montoya I.A., Cendón T.S., Arévalo-Gallegos S., Rascón-Cruz Q.: *Lactoferrin a multiple bioactive protein: An overview, Biochim. Biophys. Acta*, 2012; 1820: 226-236;

[6.] Groves M.L., *The isolation of the red protein from milk, J. Am. Chem. Soc.*, 1960; 82: 3345-3350;

[7.] Adlerova L., Bartoskova A., Faldyna M.: *Lactoferrin: a review, Veterinarni Medicina*, 2008; 9: 457-468;

[8.] Sasaki Y., Otsuki K., Hasegawa A. i wsp. *Preventive effect of recombinant human lactoferrin on lipopolysaccharide-induced preterm delivery in mice. Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 2004; 83 (11): 1035-1038;

[9.] Artym J. *Antitumor and chemopreventive activity of lactoferrin. Post. Hig. Med. Dosw.*, 2006; 60: 352-369;

[10.] Lis J., Orczyk-Pawilowicz M., Kątnik-Prastowska I.: *Białka mleka ludzkiego zaangażowane w procesy immunologiczne, Post. Hig. Med. Dosw.*, 2013; 67: 529-547

[11.] Rak K.A., Bronkowska M.: *Immunologiczne znaczenie siary, Hygeia Public Health*, 2014; 49(2): 249-254;

[12.] Andersen JH, Jenssen H, Gutteberg TJ. *Lactoferrin and lactoferricin inhibit Herpes simplex 1 and 2 infection and exhibit synergy when combined with acyclovir. Antivir Res.*, 2003; 58: 209-215;

[13.] Tung YT, Chen HL, Yen CC, Lee PY, Tsai HC, Lin MF, Chen CM: *Bovine lactoferrin inhibits lung cancer growth through suppression of both inflammation and expression of vascular endothelial growth factor. J. Dairy. Sci.*, 2013; 96: 2095-2106

### Zasady publikowania artykułów naukowych w „Gazecie Farmaceutycznej”

- Publikowane są artykuły z zakresu farmacji i medycyny
- Prace powinny być zaopatrzone w tytuł, streszczenie (od 300 do 400 znaków) i słowa kluczowe (od 4 do 9) w językach polskim i angielskim
- Objętość pracy nie może przekraczać 15 tys. znaków, łącznie z tabelami, wykresami i piśmiennictwem
- Piśmiennictwo może zawierać co najwyżej 20 pozycji najistotniejszych dla publikowanej pracy, ułożonych wg kolejności cytowań z odpowiednio ponumerowanymi odsyłaczami, zgodnymi z zamieszczonymi w tekście
- Praca (tekst, tabele, rysunki, fotografie) powinna być przesłana w formie elektronicznej (na adres gfarm@kwadryga.pl), opatrzona następującymi danymi: nazwisko i imię autora, stopień naukowy i stanowisko, miejsce pracy, nr telefonu, e-mail, adres do korespondencji. Ponadto powinna być załączona zgoda na opublikowanie pracy (w wersji elektronicznej i drukowanej) oraz deklaracja dotycząca oryginalności artykułu
- Nadesłane prace recenzowane są anonimowo przez niezależnych ekspertów i zwalniane do druku po decyzji Redaktor Naczelnej
- Redakcja zastrzega sobie prawo do adiacji i skracania nadesłanych tekstów, wprowadzania śródtytułów, niezbędnych poprawek stylistycznych i skrótów, wyboru materiału ikonograficznego lub niepublikowania nadesłanych materiałów
- © „Gazeta Farmaceutyczna”.