

LAKTOFERIN

– MULTIFUNKČNÍ IMUNOMODULAČNÍ PROTEIN

Poprvé byl laktoferin identifikován v roce 1939 v kravském mléku. Jeho lidský ekvivalent byl objeven až v roce 1960. Obecně se však vyskytuje v mléce většiny savců. Nejvyšší množství laktoferinu obsahuje kolostrum – až 7 g/l, v mateřském mléce se nachází v množství přibližně odpovídajícím 1 g/l. Kromě toho je však u dospělých syntetizován žláznovými epitelovými buňkami a vylučován do slizničních tekutin, které zvlhčují různé tělesné povrchy, jako jsou slzy, nosní sekret, slizniční sekret pohlavních orgánů a sliny. Jeho množství v biologických tekutinách významně stoupá při zánětlivých procesech. Za normálních podmínek může být jeho plazmatická koncentrace v rozsahu 0,4–2 mg/l, avšak může se zvýšit až na 200 mg/l např. při septikemii. Laktoferin v místě zánětu uvolňuje zejména polymorfonukleární neutrofil, u kterých je hlavní součástí sekundárních granul. Jeho produkce je dále regulována hormonálním systémem: v prsní žláze prolaktinem, v reprodukčním systému estrogenem.

Laktoferin je poprvé detekován už u dvou- až čtyřbuňkového embrya a jeho produkce pokračuje až do blastocytového stadia predimplantačního vývoje. Poté ustává a obnovuje se až ve druhé polovině nitroděložního vývoje, kdy je detekován v neutrofilech a epitelálních buňkách vyvíjejícího se trávicího a dýchacího systému. Pro kojence je hlavním zdrojem laktoferinu mateřské mléko. Díky své struktuře je laktoferin velmi dobře odolný vůči hydrolýze v trávicím traktu kojence i dospělého. Ve střevě se nacházejí specifické transportní mechanismy, které zabezpečují přenos intaktního laktoferinu přes střevní membránu.

FYZIOLOGICKÉ FUNKCE LAKTOFERINU

Za hlavní biologickou funkci laktoferinu bylo považováno udržování stálé a rovnoměrné hladiny železa v organismu. Vlastní řízení této rovnováhy železa se odehrává převážně v tenkém střevě, kde je železo přijímáno z potravy.

Intenzivní výskyt v externích tělesných tekutinách však naznačoval, že tento protein by mohl hrát důležitou obrannou roli na sliznicích. Nejnovější poznatky opravdu ukazují, že transport železa je u laktoferinu jakýmsi „vedlejším“ produktem a hlavní uplatnění laktoferin nachází právě v imunitním systému. Kromě udržování homeostázy se podílí na regulaci buněčného růstu a diferenciaci, obraně proti mikrobiální infekci, a vykazuje protizápalovou i protinádorovou aktivitu.

Tato aktivita souvisí jednak se schopností laktoferinu vychytávat z biologických substrátů železo potřebné pro růst mikroorganismů, jed-

PharmDr. Vladimír Végh
Edukafarm, Praha

Laktoferin, někdy nazývaný též laktotransferin, je glykoprotein s molekulovou hmotností 80 kDa, který patří do rodiny tzv. transferinů, proteinů vzájemných nehemovým způsobem ionty železa. Od této schopnosti a podle toho, kde byl objeven a kde se vyskytuje v největším množství – v mateřském mléce savců – je právě jeho název odvozen.

nak s přímým destabilizujícím účinkem na membrány mikroorganismů. Laktoferin bývá proto řazen do arzenálu nespecifické imunitní složky. Neustále narůstající množství důkazů však naznačuje, že se podílí (přínejmenším nepřímo) i na řízení získané imunity.

ANTIBAKTERIÁLNÍ PŮSOBENÍ LAKTOFERINU

Antibakteriální působení laktoferinu bylo prokázáno řadou experimentů *in vitro* i *in vivo*. Na přímém antibakteriálním působení laktoferinu se podílejí dva mechanismy: bakteriostatický účinek je dán vychytáváním iontů železa, které je důležitým růstovým prvkem bakterií, ze slizničních povrchů. Laktoferin produkovaný v mateřském mléce je saturován pouze z 5–8 % železem, proto má relativně velkou vazebnou kapacitu pro železo. Nízká koncentrace železa v biologických tekutinách se projevuje bakteriostatickým účinkem u širokého spektra mikroorganismů (gramnegativní i grampozitivní bakterie, kvasinky).

Druhým mechanismem účinku je přímé baktericidní působení, které nemůže být zvráceno ani přidáním nadbytku železa do růstového média. Baktericidním účinkem se vyznačuje kationtová doména N-konce laktoferinu. Ve skutečnosti se N-koncové peptidy o velikosti 18–40 aminokyselin odvozené od laktoferinu vyznačují silnějším účinkem než samotný laktoferin, se širokým spektrem účinku vůči gramnegativním i grampozitivním bakteriím. Způsobují přímé poškození bakteriální membrány a uvolnění lipopolysacharidů.

INTERAKCE S BUŇKAMI IMUNITNÍHO SYSTÉMU

Laktoferin je schopen se přímo vázat na buňky imunitního systému a spouštět diferenci-

ační, aktivační a proliferační kaskádu. Systémové infekce jsou doprovázeny rychlým uvolněním laktoferinu z granulocytů a významným snížením plazmatických koncentrací železa.

Perorálně podávaný laktoferin zvyšuje produkci interleukinu 18 v buňkách intestinálních slizničního imunitního systému a zvyšuje počet CD4+ lymfocytů, CD8+ lymfocytů a NK-buněk ve střevní sliznici. U zdravých dobrovolníků zvyšuje perorálně podávaný liposomální laktoferin produkci interferonu α . Na buněčné úrovni dochází při aplikaci laktoferinu ke zvýšení počtu NK-buněk, zvýšení fagocytové aktivity, zvýšenému vyplavování neutrofilů do krve a k modulaci myelopoézy.

Na druhé straně laktoferin zprostředkovává protizánětlivé působení, které mírní reakci imunitního systému na podnět. Laktoferin vystupuje jako anti-endotoxin, tj. je schopen vázat lipid A z lipopolysacharidu lizovaných bakterií, a zabraňuje tak toxickému šoku.

V důsledku působení laktoferinu dochází ke změnám exprese prozánětlivě působícího interferonu γ , interleukinu 1b, interleukinu 6 a tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF- α). Produkce protizánětlivě působících cytokinů, jako jsou interleukin 4, interleukin 5 a interleukin 10, naopak stoupá.

ZÁVĚR

Laktoferin je jedním z dalších důkazů, že mateřské mléko nezastává pouze nutriční funkci, ale podílí se významným způsobem na zabezpečení funkčnosti imunitního systému. Provedená pozorování naznačují možnost využití těchto vlastností i v pozdějším věku. Předchozí pozorování *in vitro* jsou v současné době doplňována narůstajícím počtem výsledků z experimentů *in vivo* a za klinických podmínek. Příznivé působení laktoferinu je v klinických studiích pozorováno např. při eradikaci žaludeční infekce *H. pylori*, při infekční hepatitidě C, nebo kožních onemocněních, jako je tinea pedis nebo alergické kožní reakce.

Literatura:

- González-Chávez SA, Arévalo-Gallegos S, Rascón-Cruz Q. Lactoferrin: structure, function and applications. *Int J Antimicrob Agents* 2008 Oct 7. Epub ahead of print.
- Haug BE, Strøm MB, Svendsen JS. The medicinal chemistry of short lactoferricin-based antibacterial peptides. *Curr Med Chem* 2007;14:1–18.
- Puddu P, Valenti P, Gessani S. Immunomodulatory effects of lactoferrin on antigen presenting cells. *Biochimie* 2009;91:11–18.
- Tomita M, Wakabayashi H, Shin K, Yamauchi K, Yaeshima T, Iwatsuki K. Twenty-five years of research on bovine lactoferrin applications. *Biochimie* 2009;91:52–57.
- Yamauchi K, Wakabayashi H, Shin K, Takase M. Bovine lactoferrin: benefits and mechanism of action against infections. *Biochem Cell Biol* 2006;84:291–296.

Acneon

laktoferin

ÚVOD

Akné se může projevovat v různých formách – od mírných obtíží, které prakticky nevyžadují žádnou léčbu, až po stavy velmi závažné, kdy je potřebná celková terapie. Podstatou onemocnění je tvorba rohovinových zátek ve společném ústí mazové žlázy a vlasového folikulu, spojená s množím bakterií v tomto místě a rozvojem zánětu.

Akné se zdá být nevyhnutelnou součástí procesu dospívání, avšak u některých osob přetrvává až do dospělosti. Podle statistik:

- 83 % dívek ve věku 14–17 let trpí akné,
- 95 % chlapců ve věku 16–19 let trpí akné,
- 40–50 % navštíví lékaře a požaduje léčbu,
- přibližně 5 % dospělé populace má problémy s akné.

Moderní léčebné postupy jsou zaměřeny na omezení mazotoku, na uvolnění rohoviny z ústí mazových žláz a na působení proti mikrobům a zánětlivé složce onemocnění. Základem péče je vždy pravidelné šetrné čištění pleti. Působení různých kosmetických přípravků je třeba zejména u citlivějších jedinců individuálně vyzkoušet. Jsou-li přítomny výraznější projevy – byť jen ve formě komedonů – je vhodné doplnit základní ošetření moderními zevně aplikovanými léčivy. Některá z nich předepisuje pouze lékař, jiná jsou také složkou komerčně vyráběných přípravků.

Životospóra a strava mohou mít na vývoj akné dílčí vliv. Pobyt v zakoupeném prostředí, nedostatek spánku, konzumace ostrých jídel, čokolády, a také alkoholu a černé kávy průběh nemoci většinou zhoršují. Zejména sladkosti (především čokoláda) jsou často obviňovány ze vzniku akné zánětlivých zánětů. Naopak celkové zlepšení zdravotního stavu a střídmost v konzumaci tučných pokrmů a pochutin vedou ke zlepšení klinického obrazu.

Významnou úlohu sehrává též vlastní obranyschopnost kůže. Imunitní složky kůže by měly zabezpečit ochranu proti kolonizaci mazových žlázek bakteriemi, a zabránit tak lokálnímu dráždění kůže produkty bakteriálního metabolismu.

CHARAKTERISTIKA

Acneon je doplněk stravy určený pro posílení obranyschopnosti organismu, zejména ve smyslu ochrany proti kolonizaci mazových žláz bakteriemi

rodu *Corynebacterium* a *Propionibacterium*, podílejí mi se významným způsobem na vzniku typických zápalových změn u akné. Jako účinnou látku obsahuje mléčný protein laktoferin, uváděný na trh pod názvem Praventin™. Laktoferin pomáhá aktivovat přirozené imunitní mechanismy kůže a posiluje její fyziologickou obranyschopnost.

V klinické studii byl laktoferin podáván 8 mužům ve věku 30–55 let v množství 100 mg a 200 mg. Při podávání 200 mg laktoferinu po dobu 7 dnů bylo zaznamenáno statisticky významné zvýšení celkového počtu aktivovaných T-buněk, TH-buněk, aktivovaných cytotoxických buněk a zvýšení hydrofilní antioxidační kapacity.

Podle otevřené nekontrolované studie na laktiku Praventin™ u 44 osob s akné bylo při podávání Praventinu 200 mg denně zaznamenáno snížení výskytu kožních defektů po dvou týdnech o 44 %, po 4 týdnech o 71 % a po 8 týdnech o 95 %.

Tablety Acneon jsou určeny zejména dospívající mládeži, ale i dospělým, kteří trpí akné, tedy zvýšenou tvorbou kožního mazu a následnou kolonizací pleti bakteriemi (zejména *Corynebacterium acné*) s následným rohovatěním buněk a ucpáváním vývodů mazových žláz, začervenaním kůže a tvorbou komedonů a nerovností.

MECHANISMUS ÚČINKU

Laktoferin stimuluje imunitní systém, a pomáhá tak zpomalovat růst *Corynebacterium acné*, bakterie způsobující výskyt komedonů (pupínek při akné). Protizánětlivé účinky laktoferinu přispívají k redukci zčervenání způsobeného bakteriálními lipopolysacharidy. Antioxidační účinky laktoferinu zodpovídají za sníženou peroxidaci lipidů, která může mít souvislost s horším stavem pokožky a následnou bakteriální kolonizací.

Acneon tak příznivě ovlivňuje stav pleti při akné, pomáhá omezovat zčervenání pleti a výskyt komedonů, přispívá ke zlepšování vnějšího vzhledu pokožky a ke zmiřování jejich nerovností. Je vhodný pro mladé jedince i dospělé s problematickou pleť.

KONTRAINDIKACE, NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY, INTERAKCE

Obsahuje mléčnou bílkovinu. Není vhodný pro osoby alergické na mléčné bílkoviny. Omezení se

nevztahuje na osoby s intolerancí laktózy. Nežádoucí účinky nejsou známy. Konkrétní případy lékových interakcí dosud nebyly popsány.

DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ

1 tableta denně, zapit přiměřeným množstvím tekutiny. Doporučená doba užívání potřebná pro správný účinek je alespoň 8 týdnů. Přípravek je možno užívat dlouhodobě.

Upozornění: Nepřestat ve chvíli, kdy se stav pokožky začne zlepšovat, nebo naopak v okamžiku, kdy v důsledku změny složení kožního mazu dojde k dočasnému zhoršení stavu. (Velmi nízké procento testovaných dobrovolníků vykazuje krátkodobé, spíše několikadenní, zhoršení stavu kůže po prvním týdnu užívání přípravku. Poté dochází k výraznému zlepšení).

SLOŽENÍ

Praventin™ (laktoferin ze syrovátky) 200 mg, hydrogenfosforečnan vápenatý, syrovátka granulovaná, celulóza, kyselina stearová, karboxymethylcelulóza, povlékáčící látky (hydroxypropylmethylcelulóza), barviva, steárat hořečnatý.

FORMA A BALENÍ

Balení 30 tablet.

Literatura

Mulder AM, Connellan PA, Oliver CJ, Morris CA, Stevenson LM: Bovine lactoferrin supplementation supports immune and antioxidant status in healthy human males. *Nutr Res* 2008; 28:583-9.

Poznámka:

Statut přípravku: doplněk stravy schválený Hlavním hygienikem MZ ČR.

Profil byl zpracován odbornou redakcí Edukafarm s využitím odborné a firemní literatury.



doplňěk stravy

PROFIL DOPLŇKU STRAVY