

Rys historyczny wiedzy o laktoferynie

Historical overview on knowledge about lactoferrin

Małgorzata Jamka¹

Poznań

Streszczenie: Laktoferyna jest glikoproteiną z rodziny transferyn, która została po raz pierwszy odkryta w mleku krowim w 1939 r. Pomimo krótkiej historii, jaką posiada laktoferyna, ma ona obecnie szerokie zastosowanie w profilaktyce i terapii wielu schorzeń. Od momentu wyizolowania laktoferyny z mleka, opisanych zostało wiele właściwości tego białka, takich jak: działanie przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwgrzybicze, przeciw pasożytnicze, przeciwnowotworowe, immunomodulujące, przeciwzapalne i inne. Co więcej, nadal trwają badania mające na celu poznanie nowych właściwości laktoferyny. W niniejszej pracy opisano historię odkrycia i badań nad laktoferyną oraz omówiono budowę i funkcje tego niezwykłego białka.

Abstract: Lactoferrin is a glycoprotein of the transferrin family that was first discovered in bovine milk in 1939. Despite the short history of research on lactoferrin, this protein is now widely used in the prevention and treatment of many diseases. Since the isolation of lactoferrin from bovine milk, a number of different properties of this protein have been described in the literature, e.g. antibacterial, antiviral, antifungal, antiparasitic, antineoplastic, immunomodulatory, anti-inflammatory and many other activities. Moreover, new researches aimed at finding the other properties of lactoferrin are still being conducted. This paper describes the history of discovery and research on lactoferrin and discusses the structure and functions of this extraordinary protein.

Słowa kluczowe: białka mleka, laktoferyna, historia mleka

Keywords: milk proteins, lactoferrin, history of milk

Wstęp

Laktoferyna jest glikoproteiną z rodziny transferyn, która wchodzi w skład białek serwatkowych mleka. Białka te były cenione już w starożytnej Grecji. W średniowieczu natomiast serwatka uważana była nie tylko za lekarstwo, lecz nawet za afro-

¹ Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, tel.: +48 61 849 15 83; fax: +48 61 847 26 85; e-mail: m_jamka@wp.pl

dyzjak i balsam używany do leczenia oparzeń, poprawy witalności i terapii wielu schorzeń².

Laktoferyna została odkryta w mleku krowim w 1939 r. przez dwóch duńskich chemików³. Charakterystyczną cechą wyizolowanego białka był intensywny czerwony kolor pojawiający się podczas inkubacji w obecności jonów żelaza, dlatego laktoferyna została wówczas nazwana czerwoną frakcją mleka. Dopiero w latach sześćdziesiątych minionego wieku trzem badaczom udało się, niezależnie od siebie, wyizolować laktoferynę z mleka kobiecego⁴. Odkrycie to przyczyniło się do wzrostu zainteresowania tym niezwykłym białkiem.

Od momentu wyizolowania laktoferyny z mleka, trwają intensywne badania na temat właściwości tego białko. Do chwili obecnej ukazało się ponad 7.800 prac na temat roli laktoferyny, a badaniem różnych aspektów jej aktywności zajmują się uczeni na całym świecie, w tym w Polsce, jednak w naszym kraju nie ukazała się jeszcze żadna praca opisująca historię odkrycia i badań nad laktoferyną, co służyło motywacją do napisania niniejszej pracy.

Nazwa i struktura laktoferyny

Ze względu na swą budowę laktoferyna nazywana była w przeszłości glikoproteiną podobną do transferryny lub laktosiderofiliną. Dla podkreślenia zdolności laktoferyny do wiązania żelaza używano określenia laktotransferyna. Najbardziej upowszechniła się jednak nazwa laktoferyna (pochodząca od słów *lakto* – mleczny i *feryna* – białko wiążące żelazo), która pojawiła się po identyfikacji tego białka w mleku kobicym⁵.

Ludzka laktoferyna składa się z pojedynczego łańcucha polipeptydowego zawierającego około 700 reszt aminokwasowych. W jego obrębie wyróżnić można dwa płaty, N i C, oraz wiążący je mostek. Każdy z płatów składa się z dwóch części, nazwanych odpowiednio: N1 i N2 oraz C1 i C2. Oba płaty posiadają ponadto kilka szczelin do wiązania żelaza oraz miejsca do przyłączania reszt cukrowych.

Po raz pierwszy sekwencję aminokwasów wchodzących w skład ludzkiej cząsteczki laktoferyny opisano w 1984 r.⁶. Trzeciorzędowa struktura laktoferyny została ustalona metodą krystalograficzną z użyciem promieni Roentgena w 1987 r. przez zespół

² Z. Zander, L. Zander, D. Mickiewicz, *Laktoferyna – multipotencjalne białko mleka*, „Innowacyjne Mleczarstwo” 2014, R. 2, nr 1, s. 18-21.

³ M. Sørensen, S. P. L. Sørensen, *The proteins in whey*, „Compt Rend Lab Carlsberg” 1939, R. 23, s. 55-99.

⁴ M. L. Groves, *The isolation of a red protein from milk*, „J Am Chem Soc.” 1960, R. 82, nr 13, s. 3345-3350. doi: 10.1021/ja01498a029; B. Johanson, *Isolation of an iron-containing red protein from human milk*, „Acta Chem Scand” 1960, R. 14, nr 2, s. 510-512. doi: 10.3891/acta.chem.scand.14-0510; J. Montreuil, J. Tonnelat, S. Mullet, *Preparation and properties of laktosiderophilin (laktotransferrin) of human milk*, „Biochim Biophys Acta” 1960, R. 45, s. 413-421.

⁵ J. Artym, *Laktoferyna – niezwykłe białko*, Warszawa 2016, s. 258.

⁶ M. H. Metz-Boutigue, J. Jollès, J. Mazurier i in., *Human laktotransferrin: amino acid sequence and structural comparisons with other transferrins*, „Eur J Biochem” 1984, s. 659-676.

prof. Baker'a⁷. W 1994 r. odkryto natomiast, że za szerokie spektrum właściwości laktoferyny odpowiada duży udział aminokwasów zasadowych w cząsteczce tego białka⁸.

Trzeciorzędowa struktura laktoferyny bydłowej została poznana w 1997 r.⁹ Składa się ona z około 700 reszt aminokwasowych połączonych mostkami disulfidowymi. Mimo różnic w sekwencji aminokwasowej laktoferyna bydłowa jest bardzo zbliżona do ludzkiej, z jedynie małymi zmianami we wzajemnej orientacji domen.

Na początku lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku uczeni japońscy zidentyfikowali przeciwbakteryjną domenę cząsteczki laktoferyny bydłowej, która powstaje podczas trawienia laktoferyny przez pepsynę¹⁰. Peptyd ten nazwano laktoferycyną. W 1998 r. stwierdzono jej obecność również w organizmie człowieka¹¹. Kilka lat temu grupa uczonych holenderskich wyizolowała natomiast peptyd pochodzący z płatu N cząsteczki laktoferyny bydłowej¹². Peptyd ten, nazwany laktoferampiną, wykazuje podobną aktywność jak natywne białko.

Gen laktoferyny

Gen laktoferyny bydłowej został zlokalizowany na chromosomie 22 w 1994 r.¹³ Gen laktoferyny ludzkiej znajduje się natomiast na krótkim ramieniu chromosomu 3 (3q21.3). Co ciekawe, pierwotnie podano błędną lokalizację genu laktoferyny ludzkiej (długie ramię chromosomu 3), co wynikało z błędu w identyfikacji obu ramion chromosomu¹⁴.

W genie laktoferyny opisano występowanie zmienności w postaci polimorfizmów. Jak dotąd zidentyfikowano ponad 60 różnych polimorfizmów pojedynczego nukleotydu w genie laktoferyny ludzkiej. Wykazano, że polimorfizm Lys29Arg zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia tkanek przyzębia¹⁵. Inne polimorfizmy tego genu zwiększają

⁷ B. F. Anderson, H. M. Baker, E. J. Dodson i in., *Structure of human lactoferrin at 3.2-Å resolution*, "Proc Natl Acad Sci USA" 1987, s. 1769-1773.

⁸ D. M. Mann, E. Romm, M. Migliorini, *Delineation of the glycosaminoglycan-binding site in the human inflammatory response protein lactoferrin*, "J Biol Chem" 1994, s. 23661-23667.

⁹ S. A. Moore, B. F. Anderson, C. R. Groom i in., *Three-dimensional structure of diferric bovine lactoferrin at 2.8 Å resolution*, "J Mol Biol" 1997, s. 222-236.

¹⁰ W. Bellamy, M. Takase, K. Yamauchi i in., *Identification of the bactericidal domain of lactoferrin*, "Biochim Biophys Acta" 1992, s. 130-136.

¹¹ H. Kuwata, T. T. Yip, C. L. Yip i in., *Direct detection and quantitative determination of bovine lactoferricin and lactoferrin fragments in human gastric contents by affinity mass spectrometry*, "Adv Exp Med Biol" 1998, s. 23-32.

¹² M. I. van der Kraan, J. Groenink, K. Nazmi i in., *Lactoferrampin: a novel antimicrobial peptide in the N1-domain of bovine lactoferrin*, "Peptides" 2004, s. 177-183. doi: 10.1016/j.peptides.2003.12.006.

¹³ M. Schwerin, S. Solinas Toldo, A. Eggen i in., *The bovine lactoferrin gene (LTF) maps to chromosome 22 and syntenic group U12*, "Mamm Genome" 1994, s. 486-489.

¹⁴ C. T. Teng, B. T. Pentecost, A. Marshall i in., *Assignment of the lactotransferrin gene to human chromosome 3 and to mouse chromosome 9*, "Somat Cell Mol Genet" 1987, s. 689-693.

¹⁵ K. Velliyagounder, J. B. Kaplan, D. Furgan i in., *One of two human lactoferrin variants exhibits increased antibacterial and transcriptional activation activities and is associated with localized juvenile periodontitis*, "Infect Immun" 2003, s. 6141-6147.

szały podatność wystąpienia przewlekłego zapalenia zatok i polipów nosowych¹⁶. Opisano również większe prawdopodobieństwo zakażenia wirusem *Herpes Simplex* dla pewnych wariantów tego genu¹⁷. Co ciekawe, występowanie wybranych wariantów w genie laktoferyny zwiększało także prawdopodobieństwo rozwoju zaburzeń lipidowych¹⁸.

W 2003 r. stworzono myszy z nokautem genu laktoferyny. Wykorzystując ten model badawczy wykazano, że laktoferyna nie odgrywa znaczącej roli w regulacji homeostazy żelaza, jak wcześniej sądzono¹⁹.

Występowanie w organizmie i receptory laktoferyny

Laktoferyna obecna jest nie tylko w mleku ludzkim i krowim. Kilka lat po odkryciu laktoferyny w mleku, wykazano obecność tego białka w ziarnistościach drugorzędowych neutrofilów. Laktoferynę wykryto ponadto m.in. w komórkach błony śluzowej żołądka, jelit, komórkach wydzielniczych gruczołu sutkowego, śledzionie, węzłach chłonnych i skórze oraz wszystkich wydzielinach ustrojowych²⁰. W nowszych badaniach udowodniono obecność tego białka także w innych niż nabłonkowe typach tkanek²¹.

Ssaczy receptor laktoferyny został odkryty w 1976 r. na mysich limfocytach i makrofagach otrzewnowych²². Niedługo potem wykazano swoiste wiązanie laktoferyny do ludzkich neutrofilów, monocytów i makrofagów oraz limfocytów różnych podklas²³. Receptor laktoferyny na aktywowanych limfocytach i płytkach krwi zidentyfikowano pierwotnie jako białko o masie 105 kDa. Późniejsze badania wykazały, że jest on tożsamy z nukleoliną²⁴. W 1995 r. dowiedziono, że receptorem wiążącym laktoferynę na hepatocytach jest LRP1 (ang. *low density lipoprotein receptor-related protein 1*)²⁵.

¹⁶ H. Zielinska-Blizniewska, P. Sitarek, J. Milonski i in., *Association of the -33C/G OSF-2 and the 140A/G LF gene polymorphisms with the risk of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in a Polish population*, "Mol Biol Rep" 2012, s. 5449-5457. doi: 10.1007/s11033-011-1345-6.

¹⁷ S. Keijser, M. J. Jager, H. C. M. Dogterom-Ballering i in., *Lactoferrin Glu561Asp polymorphism is associated with susceptibility to herpes simplex keratitis*, "Exp Eye Res" 2008, s. 105-109. doi: 10.1016/j.exer.2007.09.013.

¹⁸ J. M. Moreno-Navarrete, F. J. Ortega, J. Bassols i in., *Association of circulating lactoferrin concentration and 2 nonsynonymous LTF gene polymorphisms with dyslipidemia in men depends on glucose-tolerance status*, "Clin Chem" 2008, s. 301-309. doi: 10.1373/clinchem.2007.095943.

¹⁹ P. P. Ward i in., *Iron status in mice carrying a targeted disruption of lactoferrin*, "Mol Cell Biol" 2003, s. 178-185.

²⁰ P. L. Masson i in., *Immunohistochemical localization and bacteriostatic properties of an iron-binding protein from bronchial mucus*, "Thorax" 1966, s. 538-544.

²¹ C. Fillebeen i in., *Lactoferrin is synthesized by mouse brain tissue and its expression is enhanced after MPTP treatment*, "Adv Exp Med Biol" 1998, s. 293-300.

²² J. L. van Snick, P. L. Masson, *The binding of human lactoferrin to mouse peritoneal cells*, "J Exp Med" 1976, s. 1568-1580.

²³ H. S. Birgens i in., *Receptor binding of lactoferrin by human monocytes*, "Br J Haematol" 1983, s. 383-391.

²⁴ D. Legrand i in., *Lactoferrin and host defence: an overview of its immuno-modulating and anti-inflammatory properties*, "Biometals" 2004, s. 225-229.

²⁵ M. Meilinger i in., *Removal of lactoferrin from plasma is mediated by binding to low density lipoprotein receptor-related protein/alpha 2-macroglobulin receptor and transport to endosomes*, "FEBS Lett" 1995, s. 70-74.

W komórkach wątroby zidentyfikowano także inny receptor laktoferyny, należący do lektyn²⁶. W 2001 r. odkryto, że intelektualna pełni funkcję jelitowego receptora laktoferyny²⁷. Nowsze badania wykazały ponadto możliwość wiązania laktoferyny do komórkowego receptora TLR4 (ang. *Toll-like receptor 4*), obecnego m.in. w nabłonkach błon śluzowych, adipocytach i komórkach śródbłonka²⁸.

Właściwości laktoferyny

Hamowanie wzrostu bakterii przez laktoferynę opisano w kilka lat po odkryciu tego białka. W 1966 r. Masson z współautorami²⁹ zauważył, że laktoferyna ludzka w testach *in vitro* hamuje wzrost *Staphylococcus albus*. W 1972 r. odkryto, że laktoferyna wykazuje działanie bakteriostatyczne w jelicie cienkim świń w stosunku do bakterii typu *Escherichia coli*³⁰. W 1994 r. wykazano, że bydlęca laktoferyna podawana *per os* może hamować wzrost i translokację bakterii jelitowych³¹. W testach *in vitro* obserwowano ponadto, że laktoferyna stymulowała wzrost *Lactobacillus acidophilus* i *Bifidobacterium* spp.³². W 1998 r. udowodniono, że bydlęca laktoferyna podawana myszom zakażonym *Helicobacter pylori* ograniczała kolonizację bakteryjną, łagodziła objawy zapalenia i zmniejszała przerost błony śluzowej³³. W 2005 r. przeprowadzono pierwsze próby wykorzystania laktoferyny jako adiuwantu. W próbach na myszach dodatek laktoferyny do szczepionki BCG (ang. *Bacillus Calmette-Guérin*) zwiększała odpowiedź immunologiczną po szczepieniu. Zwierzęta zakażane następnie wirulentnymi prątkami rozwijały lepszą odporność typu komórkowego³⁴.

W 1987 r. udowodniono przeciwwirusowe właściwości laktoferyny. Aktywność ta dotyczyła zarówno wirusów bezotczkowych, jak i otczkowych. Laktoferyna wpływała na początkowe etapy infekcji wirusowej: adsorpcję oraz wnikanie wirusa do

²⁶ D. D. McAbee, X. Jiang, K. B. Walsh, *Lactoferrin binding to the rat asialoglycoprotein receptor requires the receptor's lectin properties*, "Biochem J" 2000, s. 113-117.

²⁷ Y. A. Suzuki, K. Shin, B. Lönnnerdal, *Molecular cloning and functional expression of a human intestinal lactoferrin receptor*, "Biochemistry" 2001, s. 15771-15779.

²⁸ K. Ando, K. Hasegawa, K. Shindo i in., *Human lactoferrin activates NF-κB through the Toll-like receptor 4 pathway while it interferes with the lipopolysaccharide-stimulated TLR4 signaling*, "FEBS J" 2010, s. 2051-2066.

²⁹ P. L. Masson i in., *Immunohistochemical localization and bacteriostatic properties of an iron-binding protein from bronchial mucus*, "Thorax" 1966, s. 538-544.

³⁰ J. J. Bullen, H. J. Rogers, L. Leigh, *Iron-binding proteins in milk and resistance to Escherichia coli infection in infants*, "Br Med J" 1972, s. 69-75.

³¹ S. Teraguchi, K. Ozawa, S. Yasuda i in., *The bacteriostatic effects of orally administered bovine lactoferrin on intestinal Enterobacteriaceae of SPF mice fed bovine milk*, "Biosci Biotech Biochem" 1994, s. 482-487.

³² W.-S. Kim, M. Ohashi, T. Tanaka i in., *Growth-promoting effects of lactoferrin on L. acidophilus and Bifidobacterium spp.*, "Biometals" 2004, s. 279-283.

³³ E. J. Dial, L. R. Hall, H. Serna i in., *Antibiotic properties of bovine lactoferrin on Helicobacter pylori*, "Dig Dis Sci" 1998, s. 2750-2756.

³⁴ S.-A. Hwang, M. L. Kruzel, J. K. Actor, *Lactoferrin augments BCG vaccine efficacy to generate T helper response and subsequent protection against challenge with virulent Mycobacterium tuberculosis*, "Int Immunopharmacol" 2005, s. 591-599. doi: 10.1016/j.intimp.2004.11.006.

infekowanych komórek³⁵. Dużo badań poświęcono aktywności tego białka wobec wirusa HCV (ang. *Hepatitis C Virus*). W pierwszej próbie pilotowej obserwowano spadek poziomu aminotransferazy alaninowej (ALAT) oraz RNA wirusowego, ale tylko u pacjentów z niskim poziomem wirerii. W linii komórkowej ludzkich komórek jelitowych wykazano, że dodanie krwię laktoferyny hamowało przyłączanie rotawirusów do enterocytów. Laktoferyna bydłęca hamowała ponadto replikację wirusów HBV (ang. *Hepatitis B Virus*), HIV (ang. *Human Immunodeficiency Virus*), ludzkiego wirusa *Papilloma*, *Herpes Simplex*, cytomegalii, adenowirusów wirusów grypy i innych³⁶.

W 1971 r. Kirkpatrick ze współautorami przeprowadził pierwsze testy wykazujące aktywność przeciwgrzybiczą laktoferyny. W badaniach tych laktoferyna, dzięki wiązaniu jonów żelaza, hamowała wzrost *Candida albicans*³⁷. Późniejsze badania wykazały natomiast wysoką skuteczność laktoferyny w leczeniu grzybicy u ludzi, jednocześnie potwierdzając skuteczność działania tego białka wobec *Aspergillus fumigatus*³⁸.

W ostatnich dziesięcioleciach pojawiły się doniesienia o korzystnym działaniu laktoferyny w przebiegu chorób pasożytniczych. Preinkubacja sporozoitów *Toxoplasma gondii* z laktoferyną powodowała obniżenie ich właściwości zakaźnych. Podobnie inkubacja fibroblastów (*Plasmodium berghei*) redukowało ich zdolność do wiązania z receptorami komórkowymi. Wykazano także, że działanie laktoferyny w stosunku do *Pneumocystis carinii* związane jest z hamowaniem pozyskiwania żelaza³⁹.

Na związek między ekspresją laktoferyny a procesami nowotworowymi zwrócono uwagę już w połowie lat osiemdziesiątych ubiegłego wieku. Rado i wsp.⁴⁰ zasugerowali, że obecność laktoferyny może odgrywać rolę w prawidłowej ekspresji genów komórek linii granulocytarnej. Furmanski i współautorzy⁴¹ zanotowali natomiast większą podatność na raka piersi u kobiet w Indiach, w których mleku występowały niskie poziomy związanej z laktoferyną aktywności RNA-zowej. W latach dziewięćdziesiątych XX w. opisano hamujący wpływ laktoferyny na rozwój guzów litych u myszy. Natomiast podaż laktoferyny B znacznie redukowało wielkość guza pierwotnego, ilość związanych z nim naczyń krwionośnych

³⁵ L. Lu, G. Hangoc, A. Oliff i in., *Protective influence of lactoferrin on mice infected with the polycythemia-inducing strain of Friend virus complex*, "Cancer Res" 1987, s. 4184-4188.

³⁶ F. Berlutti, F. Pantanella, T. Natalizi i in., *Antiviral properties of lactoferrin – a natural immunity molecule*, "Molecules" 2011, s. 6992-7018. doi: 10.3390/molecules16086992.

³⁷ C. H. Kirkpatrick i in., *Inhibition of growth of Candida albicans by iron-unsaturated lactoferrin: relation to host-defense mechanisms in chronic mucocutaneous candidiasis*, "J Infect Dis" 1971, s. 539-544.

³⁸ K. A. Zarembek i in., *Antifungal activities of natural and synthetic iron chelators alone and in combination with azole and polyene antibiotics against Aspergillus fumigatus*, "Antimicrob Agents Chemother" 2009, s. 2654-2656. doi: 10.1128/AAC.01547-08.

³⁹ J. Małaczewska, Z. Rotkiewicz, *Laktoferyna – białko multipotencjalne*, „Medycyna Wet” 2007, s. 136-139.

⁴⁰ T. A. Rado, X. P. Wei, E. J. Benz, *Isolation of lactoferrin cDNA from a human myeloid library and expression of mRNA during normal and leukemic myelopoiesis*, "Blood" 1987, s. 989-993.

⁴¹ P. Furmanski i in., *Multiple molecular forms of human lactoferrin. Identification of a class of lactoferrins that possess ribonuclease activity and lack iron-binding capacity*, "J Exp Med" 1989, s. 415-429.

oraz zmniejszała liczbę przerzutów. W dalszych badaniach wykazano, że podobną aktywność przeciwnowotworową mają syntetyczne peptydy z N-końca cząsteczki laktoferyny⁴².

Przeprowadzone badania udowodniły również, że laktoferyna posiada właściwości immunomodulujące i przeciwzapalne. Laktoferyna stymulowała dojrzewanie limfocytów T oraz odpowiedź humoralną w badaniach *in vitro* i *in vivo*. Liczne badania wykazały ponadto aktywację odpowiedzi komórkowej przez laktoferynę. Co więcej, zaobserwowano, że laktoferyna zwiększa aktywność cytotoksyczną komórek *natural killer*. Bydłęca laktoferyna stymulowała ekspresję cytokin TNF- α , IL-12 i IL-15 oraz indukowała wydzielanie IL-6⁴³.

Na początku XXI w. wykazano, że frakcja zasadowych białek mleka, w skład której wchodzi laktoferyna, stymuluje wzrost kości. Stwierdzono, że bydłęca laktoferyna hamuje różnicowanie osteoklastów i resorpcję kości oraz może wpływać na stymulację osteoblastów⁴⁴.

Od kilku lat trwają również badania nad możliwością użycia naturalnych białek pochodzących z mleka w zapobieganiu i leczeniu zaburzeń metabolicznych. W 2003 r. w Japonii przeprowadzono wstępne badania dotyczące zdolności laktoferyny do redukcji stężenia cholesterolu w surowicy krwi. Czterem osobom z wysokim poziomem trójglicerydów podano bydłęcą laktoferynę. W grupie kontrolnej stężenie trójglicerydów obniżało się stopniowo i utrzymywało się powyżej normy nawet po 7 dniach, natomiast u osób przyjmujących laktoferynę w dawce 450 mg/dzień ich stężenie obniżyło się gwałtownie, osiągając pożądany poziom w ciągu 1-2 dni. W badaniach prowadzonych na modelu zwierzęcym zaobserwowano natomiast, że dożylna podaż laktoferyny skutkowałą obniżaniem ciśnienia tętniczego krwi. Kolejne badania wykazały, że laktoferyna może powodować redukcję masy ciała i zmniejszać zawartość tkanki tłuszczowej⁴⁵. Obserwowano również korzystny wpływ laktoferyny na gospodarkę węglowodanową oraz homeostazę insuliny⁴⁶.

Ponadto, poziom laktoferyny w kale okazał się być markerem pomocnym w ocenie nasilenia i skuteczności leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit, co potwierdzono w badaniach endoskopowych w 2010 r.⁴⁷. Co więcej, przeprowadzone badania dowio-

⁴² Y. C. Yoo, S. Watanabe, R. Watanabe i in., *Bovine lactoferrin and lactoferricin inhibit tumor metastasis in mice*, "Adv Exp Med Biol" 1998, s. 285-291.

⁴³ T. Siqueiros-Cendón, S. Arévalo-Gallegos, BF Iglesias-Figueroa i in., *Immunomodulatory effects of lactoferrin*, "Acta Pharmacol Sin" 2014, s. 557-566. doi: 10.1038/aps.2013.200.

⁴⁴ K. H. Włodarski, R. Galus, A. Brodzikowska i in., *Znaczenie laktoferyny w regeneracji kości*, „Pol Merkur Lekarski” 2013, s. 65-67.

⁴⁵ J. Artym, *Złoty środek na otyłość? Udział laktoferyny w metabolizmie glukozy i lipidów*, „Postepy Hig Med Dosw” 2012, s. 937-953.

⁴⁶ J. M. Moreno-Navarrete, F. J. Ortega, J. Bassols i in., *Association of circulating lactoferrin concentration and 2 nonsynonymous LTF gene polymorphisms with dyslipidemia in men depends on glucose-tolerance status*, "Clin Chem" 2008, s. 301-309. doi: 10.1373/clinchem.2007.095943.

⁴⁷ T. Sipponen, C.-G. A. Björkstén, M. Färkkilä i in., *Faecal calprotectin and lactoferrin are reliable surrogate markers of endoscopic response during Crohn's disease treatment*, "Scand J Gastroenterol" 2010, s. 325-331. doi: 10.3109/00365520903483650.

dły skuteczności laktoferyny w gojeniu się ran, wykazując jednocześnie jej działanie przeciwbólowe⁴⁸.

Zastosowanie laktoferyny

Jako pierwsza produkcję laktoferyny bydłęcej na dużą skalę podjęła belgijska firma Oleofina Company w 1985 r. Następną była Milei GmbH w Niemczech, która produkowała bydłą laktoferynę z mleka odtłuszczonego i serwatki. W 1992 r. rozpoczęła się produkcja rekombinowanej ludzkiej laktoferyny przez amerykańskiego producenta Agennix Incorporated. Obecnie laktoferynę produkują przemysłowo m.in. firmy: belgijsko-holenderska Friesland Campina, nowozelandzka Tatua Nutritionals i Fontera, australijska MG Nuyritionals oraz francuska Armor Proteins. W skali światowej produkuje się ponad 60 ton laktoferyny rocznie, z czego w Unii Europejskiej około 38 ton/rok.

Sprzedaż mieszanki mlecznej dla niemowląt wzbogaconej w bydłą laktoferynę rozpoczęła się w 1986 r. w Japonii. W 1997 r. firma Morinaga Milk Industry wprowadziła na rynek japoński jogurty wzbogacone w bydłą laktoferynę⁴⁹.

W Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej z dnia 27 listopada 2012 r. opublikowano decyzję Komisji Europejskiej zezwalającą na wprowadzenie do obrotu laktoferyny bydłęcej jako nowego składnika żywności zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 258/97⁵⁰. Od tej chwili, oprócz dostępnych wcześniej na rynku japońskim jogurtów i mieszanek dla niemowląt, na półkach europejskich pojawiło się szereg nowych produktów wzbogacanych w laktoferynę, takich jak: soki, wody i gumy do żucia. Obecnie można także kupić kosmetyki oraz pokarm dla zwierząt wzbogacony w to białko. Ponadto, od kilku lat w aptekach dostępne są suplementy diety zawierające bydłą laktoferynę⁵¹.

Podsumowanie

Pomimo krótkiej historii, jaką posiada laktoferyna, ma ona obecnie szerokie zastosowanie w profilaktyce i terapii wielu schorzeń. Entuzjaści przypisują laktoferynie szereg właściwości, takich jak: działanie przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwwgrzybicze, przeciwpasożytnicze, przeciwnowotworowe, immunomodulujące, przeciwzapalne i inne. Nadal trwają badania mające na celu poznanie nowych właściwości tego niezwykłego białka.

⁴⁸ Y. Takayama, R. Aoki, *Roles of lactoferrin on skin wound healing*, "Biochem Cell Biol" 2012, s. 497-503. doi: 10.1139/o11-054.

⁴⁹ J. Artym, *Laktoferyna – niezwykle białko*, Warszawa 2016, s. 258.

⁵⁰ Decyzja wykonawcza Komisji Europejskiej z dnia 22.11.2012 r. zezwalająca na wprowadzenie do obrotu laktoferyny bydłęcej jako nowego składnika żywności zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 258/97 Parlamentu Europejskiego i Rady. Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej, 2012, L 327/52-L 327/54.

⁵¹ J. Artym, dz. cyt.

Wykaz literatury:

1. Anderson B. F., Baker H. M., Dodson E. J. i in., *Structure of human lactoferrin at 3.2-Å resolution*, "Proc Natl Acad Sci USA" 1987, s. 1769-1773.
2. Ando K., Hasegawa K., Shindo K. i in., *Human lactoferrin activates NF-κB through the Toll-like receptor 4 pathway while it interferes with the lipopolysaccharide-stimulated TLR4 signaling*, "FEBS J" 2010, s. 2051-2066. doi: 10.1111/j.1742-4658.2010.07620.x.
3. Artym J., *Laktoferyna – niezwykle białko*, Warszawa 2016.
4. Artym J., *Złoty środek na otyłość? Udział laktoferyny w metabolizmie glukozy i lipidów*, "Postepy Hig Med Dosw" 2012, s. 937-953.
5. Bellamy W., Takase M., Yamauchi K. i in., *Identification of the bactericidal domain of lactoferrin*, "Biochim Biophys Acta" 1992, s. 130-136.
6. Berlutti F., Pantanella F., Natalizi T. i in., *Antiviral properties of lactoferrin – a natural immunity molecule*, "Molecules" 2011, s. 6992-7018. doi: 10.3390/molecules16086992.
7. Birgens H. S. i in., *Receptor binding of lactoferrin by human monocytes*, "Br J Haematol" 1983, s. 383-391.
8. Bullen J. J., Rogers H. J., Leigh L., *Iron-binding proteins in milk and resistance to Escherichia coli infection in infants*, "Br Med J" 1972, s. 69-75.
9. Decyzja wykonawcza Komisji Europejskiej z dnia 22.11.2012 r. zezwalająca na wprowadzenie do obrotu laktoferyny bydłowej jako nowego składnika żywności zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 258/97 Parlamentu Europejskiego i Rady. Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej, 2012, L 327/52-L 327/54.
10. Dial E. J., Hall L. R., Serna H. i in., *Antibiotic properties of bovine lactoferrin on Helicobacter pylori*, "Dig Dis Sci" 1998, s. 2750-2756.
11. Fillebeen C., Dexter D., Mitchell V. i in., *Lactoferrin is synthesized by mouse brain tissue and its expression is enhanced after MPTP treatment*, "Adv Exp Med Biol" 1998, s. 293-300.
12. Furmanski P., Li Z. P., Fortuna M. B. i in., *Multiple molecular forms of human lactoferrin. Identification of a class of lactoferrins that possess ribonuclease activity and lack iron-binding capacity*, "J Exp Med" 1989, s. 415-429.
13. Groves M. L., *The isolation of a red protein from milk*, "J Am Chem Soc" 1960, s. 3345-3350. doi: 10.1021/ja01498a029.
14. Hwang S.-A., Kruzel M. L., Actor J. K., *Lactoferrin augments BCG vaccine efficacy to generate T helper response and subsequent protection against challenge with virulent Mycobacterium tuberculosis*, "Int Immunopharmacol" 2005, s. 591-599. doi: 10.1016/j.intimp.2004.11.006.
15. Johanson B., *Isolation of an iron-containing red protein from human milk*, "Acta Chem Scand" 1960, s. 510-512. doi: 10.3891/acta.chem.scand.14-0510.
16. Keijser S., Jager M. J., Dogterom-Ballerling H. C. M. i in., *Lactoferrin Glu561Asp polymorphism is associated with susceptibility to herpes simplex keratitis*, "Exp Eye Res" 2008, s. 105-109. doi: 10.1016/j.exer.2007.09.013.
17. Kim W.-S., Ohashi M., Tanaka T. i in., *Growth-promoting effects of lactoferrin on L. acidophilus and Bifidobacterium spp.*, "Biometals" 2004, s. 279-283.
18. Kirkpatrick C. H. i in., *Inhibition of growth of Candida albicans by iron-unsaturated lactoferrin: relation to host-defense mechanisms in chronic mucocutaneous candidiasis*, "J Infect Dis" 1971, s. 539-544.
19. Kuwata H., Yip T. T., Yip C. L. i in., *Direct detection and quantitative determination of bovine lactoferrin and lactoferrin fragments in human gastric contents by affinity mass spectrometry*, "Adv Exp Med Biol" 1998, s. 23-32.
20. Legrand D., Ellass E., Pierce A. i in., *Lactoferrin and host defence: an overview of its immuno-modulating and anti-inflammatory properties*, "Biometals" 2004, s. 225-229.
21. Małaczewska J., Rotkiewicz Z., *Laktoferyna – białko multipotencjalne*, "Medycyna Wet" 2007, s. 136-139.
22. Mann D. M., Romm E., Migliorini M., *Delineation of the glycosaminoglycan-binding site in the human inflammatory response protein lactoferrin*, "J Biol Chem" 1994, s. 23661-23667.
23. Masson P. L. i in., *Immunohistochemical localization and bacteriostatic properties of an iron-binding protein from bronchial mucus*, "Thorax" 1966, s. 538-544.
24. McAbee D. D., Jiang X., Walsh K. B., *Lactoferrin binding to the rat asialoglycoprotein receptor requires the receptor's lectin properties*, "Biochem J." 2000, s. 113-117.
25. Meilinger M., Haumer M., Szakmary K. i in., *Removal of lactoferrin from plasma is mediated by binding to low density lipoprotein receptor-related protein/alpha 2-macroglobulin receptor and transport to endosomes*, "FEBS Lett" 1995, s. 70-74.

26. Metz-Boutigue M. H., Jollès J., Mazurier J. i in., *Human lactotransferrin: amino acid sequence and structural comparisons with other transferrins*, "Eur J Biochem" 1984, s. 659-676.
27. Montreuil J., Tonnelat J., Mullet S., *Preparation and properties of lactosiderophilin (lactotransferrin) of human milk*, "Biochim Biophys Acta" 1960, s. 413-421.
28. Moore S. A., Anderson B. F., Groom C. R. i in., *Three-dimensional structure of diferric bovine lactoferrin at 2.8 Å resolution*, "J Mol Biol" 1997, s. 222-236. doi: 10.1006/jmbi.1997.1386.
29. Moreno-Navarrete J. M., Ortega F. J., Bassols J. i in., *Association of circulating lactoferrin concentration and 2 nonsynonymous LTF gene polymorphisms with dyslipidemia in men depends on glucose-tolerance status*, "Clin Chem" 2008, s. 301-309. doi: 10.1373/clinchem.2007.095943.
30. Rado T. A., Wei X. P., Benz E. J., *Isolation of lactoferrin cDNA from a human myeloid library and expression of mRNA during normal and leukemic myelopoiesis*, "Blood" 1987, s. 989-993.
31. Schwerin M., Solinas Toldo S., Eggen A. i in., *The bovine lactoferrin gene (LTF) maps to chromosome 22 and syntenic group U12*, "Mamm Genome" 1994, s. 486-489.
32. Sipponen T., Björkstén C.-G. A., Färkkilä M. i in., *Faecal calprotectin and lactoferrin are reliable surrogate markers of endoscopic response during Crohn's disease treatment*, "Scand J Gastroenterol" 2010, s. 325-331. doi: 10.3109/00365520903483650.
33. Siqueiros-Cendón T., Arévalo-Gallegos S., Iglesias-Figueroa B.F. i in., *Immunomodulatory effects of lactoferrin*, "Acta Pharmacol Sin" 2014, s. 557-566. doi: 10.1038/aps.2013.200
34. Sørensen M., Sørensen S. P. L., *The proteins in whey*, "Compt Rend Lab Carlsberg" 1939, s. 55-99.
35. Suzuki Y. A., Shin K., Lönnerdal B., *Molecular cloning and functional expression of a human intestinal lactoferrin receptor*, "Biochemistry" 2001, s. 15771-15779.
36. Takayama Y., Aoki R., *Roles of lactoferrin on skin wound healing*, "Biochem Cell Biol" 2012, s. 497-503. doi: 10.1139/o11-054.
37. Teng C. T., Pentecost B. T., Marshall A. i in., *Assignment of the lactotransferrin gene to human chromosome 3 and to mouse chromosome 9*, "Somat Cell Mol Genet" 1987, s. 689-693.
38. Teraguchi S., Ozawa K., Yasuda S. i in., *The bacteriostatic effects of orally administered bovine lactoferrin on intestinal Enterobacteriaceae of SPF mice fed bovine milk*, "Biosci Biotech Biochem" 1994, s. 482-487.
39. van der Kraan M. I., Groenink J., Nazmi K. i in., *Lactoferrampin: a novel antimicrobial peptide in the N1-domain of bovine lactoferrin*, "Peptide" 2004, s. 177-183. doi: 10.1016/j.peptides.2003.12.006.
40. van Snick J. L., Masson P. L., *The binding of human lactoferrin to mouse peritoneal cells*, "J Exp Med" 1976, s. 1568-1580.
41. Velliyagounder K., Kaplan J. B., Furgan D. i in., *One of two human lactoferrin variants exhibits increased antibacterial and transcriptional activation activities and is associated with localized juvenile periodontitis*, "Infect Immun" 2003, s. 6141-6147.
42. Ward P. P. i in., *Iron status in mice carrying a targeted disruption of lactoferrin*, "Mol Cell Biol" 2003, s. 178-185.
43. Włodarski K. H., Galus R., Brodzikowska A. i in., *Znaczenie laktoferyny w regeneracji kości*, „Pol Merkur Lekarski” 2013, s. 65-67.
44. Yoo Y. C., Watanabe S., Watanabe R. i in., *Bovine lactoferrin and lactoferricin inhibit tumor metastasis in mice*, "Adv Exp Med Biol" 1998, s. 285-291.
45. Zander Z., Zander L., Mickiewicz D., *Laktoferyna – multipotencjalne białko mleka*, "Innowacyjne Mleczarstwo" 2014, s. 18-21.
46. Zarembek K. A., Cruz A. R., Huang C.-Y. i in., *Antifungal activities of natural and synthetic iron chelators alone and in combination with azole and polyene antibiotics against Aspergillus fumigatus*, "Antimicrob Agents Chemother" 2009, s. 2654-2656. doi: 10.1128/AAC.01547-08.
47. Zielinska-Blizniewska H., Sitarek P., Milonski J. i in., *Association of the -33C/G OSF-2 and the 140A/G LF gene polymorphisms with the risk of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in a Polish population*, "Mol Biol Rep" 2012, s. 5449-5457. doi: 10.1007/s11033-011-1345-6.