

SAMANTHA DI VITO
PREVENZIONE NATURALE

LISOZIMA LATTOFERRINA ALFALATTOALBUMINA

*Perché è necessario riconsiderare la questione
della fisiologia umana e dell'immunità naturale*



INTRODUZIONE

La prevenzione, in tutte le sue modalità, si basa su strettissime interazioni tra i nostri geni e l'ambiente in cui siamo inseriti, tra cui alimentazione e stile di vita.

Moltissime patologie del XXI secolo sono multifattoriali. Esiste un rapporto stretto tra infezioni acute (malattia in atto) e cronicizzazione delle stesse.

Se l'ambiente è parzialmente modificabile, quanto meno in un lasso di tempo breve e meno ancora lo è la genetica, che ci accompagna dalla nascita fino alla morte, quello su cui si può agire nell'immediato è l'ambiente fisiologico della persona unitamente al suo stile di vita. Quando il corpo si ammala, si interviene sulla malattia in atto e spesso ci si dimentica che l'ambiente che ha permesso lo svilupparsi di una certa patologia è fondamentale, ed è vitale intervenire anche su di esso. Idealmente pensiamo alla punta di un iceberg: quella è la malattia, la fase acuta che attira la nostra attenzione; ma sotto quella punta c'è molto di più. È proprio lì che bisognerebbe intervenire, alla radice, riportando l'equilibrio vitale e

fisiologico laddove è stato messo caos (in termini più scientifici, occorre riportare l'organismo all'omeostasi).

Sicuramente vanno indagate quanto più profondamente possibile quelle che sono le cause di questo disordine fisiologico (disordini alimentari o squilibri nell'apporto di nutrienti, stato salute/malattie acute o croniche, allergie, stress, esposizione a radiazioni/campi elettromagnetici, etc.), ma ancor più sicuramente occorre riportare ordine laddove è venuto a mancare.

Rafforzando il più possibile il nostro organismo, si cerca di mettere ogni cellula del nostro corpo nella sua miglior condizione vitale, prevenendo così l'insorgenza di nuove condizioni patologiche.

La prevenzione appare troppo spesso una bella parola, ma finisce esattamente nello stesso punto della bocca da cui viene pronunciata.

La prevenzione politicamente non paga.

La prevenzione, quella reale, non viene pubblicizzata a caratteri cubitali o fatta riecheggiare in ogni dove sui media o sui social e nel web.

La prevenzione resta in capo al singolo. Anche economicamente.

La prevenzione intesa come “coccola vitale” è la grande dimenticata dei nostri tempi, perché un corpo malato rende in termini di guadagno molto più di uno sano. È triste, ma è attualmente reale e cristallino.

E così la prevenzione e la crescita ordinata all’interno di questi corpi vitali e pulsanti vengono troppo spesso messi sotto al tappeto e scientemente messi in un angolo, proprio da coloro che dovrebbero tutelarle. Non sto facendo riferimento alla diagnosi precoce oppure agli screening di massa, ma alla “bonifica dell’ambiente corpo umano”, intenso in senso strettamente fisiologico e volto al mantenimento della piena funzionalità cellulare, non alla cura postuma e spesso tardiva.

Anche se spesso gli attacchi, interni ed esterni, sono talmente numerosi da non poterli fronteggiare tutti, come con un colino a maglie larghe, giorno dopo giorno occorre armarsi di forza e fermezza e rimettere a posto ciò che è stato attaccato, identificando le cause e mettendosi a riparo da ulteriori attacchi. Fortunatamente, c’è ancora Luce.

La scienza onesta, reale, libera, funzionale, basata sui fondamenti reali della vita, della biologia e della biochimica, delle scienze “esatte”, funge da amplificatore e, da una cerchia di uomini e scienziati liberi da interessi o secondi fini, viene

portata avanti quotidianamente, non muore, non si può mettere a tacere, perché fonda le sue basi su reali evidenze scientifiche, non si fa bella tra i fronzoli mediatici, anzi si fortifica proprio dalle ceneri della meschinità che cerca di metterla a tacere e celarla ai più.

Sempre più spesso, anche tra le persone comuni, si sente parlare con grande interesse ed attenzione di medicina e nutrizione funzionali, di ricerca alle cause senza focalizzarsi sul mero sintomo.

Il mio bisnonno diceva che alcune volte per andare avanti bisogna tornare indietro. Quanta saggezza in braccia umili e cuore grande... Certo, perché nonostante le immense scoperte, mai bisogna dimenticare le basi della biologia e della fisiologia, altrimenti siamo perduti.

In questa stessa prospettiva appare di fondamentale importanza la prevenzione nella vita di tutti i giorni, dal basso all'alto, in modo da riportare equilibrio e mantenerlo, per tornare quindi alla condizione di cui parlavo precedentemente, all'omeostasi, cioè di equilibrio fisiologico dinamico dell'organismo intero.

Così ho voluto, tramite questa revisione della letteratura scientifica pubblicata ed a portata di ognuno, reperibile cercando on line su *PubMed* e *Researchgate*, verificare come l'utilizzo di

alcune molecole quali Lisozima, Lattoferrina e Alfa-lattoalbumina rivestano un ruolo antinfettivo ed immunomodulante contro gli attacchi dei patogeni. La letteratura è stata presa in esame con criterio metodologico/scientifico ed ha messo in risalto l'efficacia sia in vitro che in vivo, con inaspettati risvolti non solo sulla prevenzione antinfettiva e senza tossicità per l'organismo.

Cosa sono queste molecole e che attività svolgono?

Il **lisozima** è una proteina basica ed elettropositiva e svolge una attività antivirale diretta, meccanica. Per la sua presenza nel latte materno e, ancor prima nel colostro, è una grandissima risorsa nel riportare e/o mantenere in condizioni ottimali il microbiota intestinale, sin dai primi giorni di vita.

La **lattoferrina** è una proteina e, similamente al lisozima, agisce sulle membrane di virus e batteri, sfruttando la differenza di potenziale elettrico, tecnicamente si dice che agisce per *citolisi*.

Ciò che è fondamentale è che la diminuzione della carica batterica, virale e micotica rappresenta un utile strumento di

prevenzione primaria e nelle complicanze da infezioni causate da patogeni.

Cosa significa?

Significa mettere il sistema immunitario in condizioni ottimali.

Pensiamo ad una battaglia al fronte.

Ci troviamo di fronte ad un esercito nemico di 1000 soldati (magari anche di settori diversi, che attaccano in maniera differente... e per questo ci vuole una difesa differenziale!).

Se la prima difesa (sistema immunitario aspecifico o innato) che il nostro organismo mette in campo riduce questi 1000 soldati a 100, sicuramente una volta che questi ultimi accedono alla città le nostre difese (sistema immunitario specifico) avranno un lavoro più lieve da eseguire e la minaccia non genererà la malattia, la città non verrà danneggiata o messa in reale pericolo.

Ecco, molto semplicemente, il ruolo di queste molecole è proprio questo.

L'Alfa-lattoalbumina è la sieroproteina più concentrata nel latte. Migliora la funzionalità intestinale regolando fisiologicamente il pH, la flora batterica e la permeabilità

cellulare. A livello intestinale, il suo metabolismo massimizza le proprietà antinfettive e antibatteriche. Una delle sue caratteristiche peculiari è quella di essere una metalloproteina. È quindi capace di legare cationi metallici e da questo dipendono molte delle sue proprietà biologiche. Svolge un ruolo positivo nell'immunità, in sinergismo con l'altra proteina del latte, la Lattoferrina, e col Lisozima, con proprietà antibatteriche e antivirali.

Sono emerse evidenze multifattoriali. Per esempio, che queste molecole, sinergicamente e fattorialmente riescano a rimodulare il *microbiota* intestinale e mantenere efficiente *l'immunità enterica*, cioè quella relativa all'intero tratto gastro-intestinale (alcuni di voi avranno sentito parlare di MALT e GALT).

Per tutti questi motivi si rivelano alleati preziosi nella prevenzione sia con ruolo antinfettivo di fase acuta che durante quelle infezioni silenti tipiche delle malattie croniche e degenerative.

In conclusione, è risultato inequivocabile il ruolo chiave nella profilassi antimicrobica e antivirale di lisozima, lattoferrina e alfa-lattoalbumina. Va messo in evidenza che il loro sinergismo, cioè l'opera d'insieme, appare non solo fattoriale ma

esponenziale (cioè, è come se, empiricamente, invece di fare la somma facessero la moltiplicazione degli effetti positivi) sia dal punto di vista biochimico che fisiologico ed immunologico.

PREVENZIONE PRIMARIA ANTINFETTIVA:

definizioni e contesto

La prevenzione è un insieme di attività, azioni ed interventi attuati con il fine prioritario di promuovere e conservare lo stato di salute ed evitare l'insorgenza di malattie. In relazione al diverso tipo ed alle finalità perseguibili si distinguono tre livelli di prevenzione: primaria, secondaria e terziaria.

La prevenzione primaria vede il suo campo d'azione sul soggetto sano e si propone di mantenere le condizioni di benessere e di evitare la comparsa di malattie.

In particolare, è un insieme di attività, azioni ed interventi che agiscono attraverso il potenziamento dei fattori utili alla salute e contestualmente alla correzione dei fattori causali delle malattie, tendono al conseguimento di uno stato di completo benessere fisico, psichico e sociale dei singoli e della collettività o ad evitare l'insorgenza di condizioni morbose.

L'insieme di questi interventi è finalizzato alla riduzione del rischio che un evento avverso indesiderato si verifichi.

La necessita di rivedere le attività di prevenzione, secondo canoni diversi da quelli che hanno contraddistinto la fine del secolo scorso, nasce dall'osservazione della realtà: cittadini ed

operatori dei servizi sono divenuti consapevoli che norme e conseguenti adempimenti, non sono più collegati virtuosamente ad un miglioramento delle condizioni di salute, ma, almeno in parte, assorbono preziose risorse in procedure burocratiche senza una chiara finalizzazione.

Sono subentrate differenti variabili che impattano sulla salute della popolazione: la massiva immissione di nuove sostanze chimiche, allergizzanti e tossiche, la circolazione mondiale di persone, merci e alimenti, l'ingresso in Italia di popolazioni con maggior suscettibilità a patologie tipiche dei paesi di provenienza, l'inquinamento a matrice antropica, cioè quello collegato, in toto, alle attività umane. Non va poi dimenticato come un evento positivo, come quello dell'allungamento della vita, abbia generato un fenomeno di aumento di portatori di cronicità, anche se quest'ultimo dato va letto anche in funzione dell'aumentato numero nelle fasce più giovani.

Inoltre, l'attuale quadro caratterizzato da una prevalenza delle malattie cronico-degenerative e il ruolo assunto nel loro determinismo di numerosi fattori, richiedono di focalizzare l'interesse sulla promozione della salute.

Il valore del cambiamento del concetto di salute (da assenza statica di malattia ad attività dinamica e trasversale di

promozione del benessere) stenta a trovare spazio nella pianificazione. In linea generale, la prevenzione e l'insieme di interventi finalizzati ad impedire o ridurre il rischio (ossia la probabilità) che si verifichino eventi non desiderati ovvero ad abbatterne o attutirne gli effetti in termini di morbosità, disabilità e mortalità. Tale concetto - universalmente accettato - ha avuto nel tempo e continua ad avere declinazioni differenti, in dipendenza degli specifici campi di applicazione e delle policies sanitarie perseguite.

Guardare alla persona come centro dell'intervento di prevenzione, significa saperla leggere nel contesto in cui si trova, collocandola in una situazione dinamica di relazioni con le altre persone, ma anche con agenti biologici, chimici e fisici presenti nell'ambiente e con le strutture abitative, ricreative, lavorative frequentate.

Ad un allungamento della vita non sempre corrisponde un effettivo miglioramento della sua qualità: con l'aumento dell'età cresce il problema della presenza e della gestione di pluri-patologie. Consideriamo innanzitutto che nel fare un focus sulle cause che concorrono ad uno stato patologico vi è una forte interazione gene-ambiente.

Analizziamo brevemente il processo infiammatorio distinguendo in due tipi di infiammazione: acuta e cronica.

Questo tipo di classificazione non è solamente basata su un fatto temporale anche se naturalmente il processo infiammatorio acuto è un processo più breve e quando si ha la rimozione della cosiddetta noxa patogena il processo infiammatorio finisce, mentre il processo infiammatorio cronico è un processo che dura a lungo e nella maggior parte dei casi non riusciamo a rimuovere la causa.

Oltre alla questione temporale, ciò che li differenzia è il meccanismo con cui si attuano: anche se tecnico ed un poco macchinoso, proverò a farne un breve sunto. L'infiammazione acuta, meglio detta angioflogosi, è caratterizzata da importanti modificazioni a carico del microcircolo, in particolare la vasodilatazione e l'aumento della permeabilità che permetterà ai leucociti (globuli bianchi), in particolare ad un particolare tipo, cioè i granulociti neutrofili, di stravasare e di operare il processo di fagocitosi (per semplificare inglobano al loro interno per poi distruggerli virus e batteri). Nell'infiammazione cronica questi fenomeni vascolo essudativi sono assenti, prevale la migrazione di cellule mononucleate (cioè, particolari globuli bianchi,

monociti e linfociti) nell'interstizio dove si differenziano. Dalla letteratura scientifica si evince una stretta correlazione tra infezioni che da acute divengono croniche.

La cronicizzazione può essere causata per esempio dalla mancata eliminazione dell'agente/causa, quale per esempio la presenza di un corpo estraneo, oppure la continua esposizione al fumo, a campi elettromagnetici, a particolati, oppure ancora ad agenti chimico fisici, oppure può essere indotta da reazioni autoimmuni o di ipersensibilità, come nel caso dell'artrite reumatoide. Se vogliamo semplificare ulteriormente, con il termine cronicizzazione sottintendiamo quindi in un'ottica più ampia il decadimento dell'omeostasi e dell'immunità nel suo complesso.

BASI DELLA RAZIONALE E DELLA RICERCA SCIENTIFICA

Per ottenere la revisione scientifica dei dati, la cosiddetta systematic review (figura 1 e 2) sono state utilizzate due banche dati: *PubMed* e *ResearchGate*, consultabili gratuitamente per chi volesse approfondire.

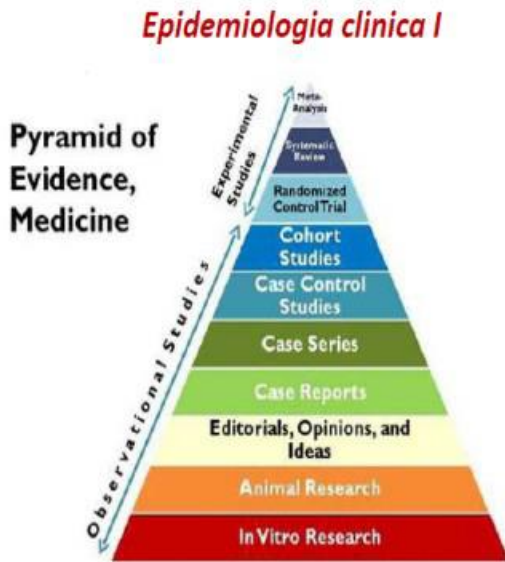


Figura 1: piramide dell'evidenza; fonte www.researchgate.net

Al fine di rendere ancor più solida la ricerca, la revisione della letteratura è stata effettuata con valutazione del nesso causale in base ai nove criteri di causalità di Hill per eliminare i fattori (i cosiddetti *Bias*) di confondimento:

- 1) la forza dell'associazione
- 2) la consistenza
- 3) la specificità
- 4) il nesso temporale
- 5) la presenza di dose-risposta
- 6) la plausibilità biologica
- 7) la coerenza
- 8) la presenza di evidenza sperimentale
- 9) l'analogia

Utilizzando questi criteri, infatti, è stato possibile verificare le associazioni causa-effetto associate ad uno o più effetti.

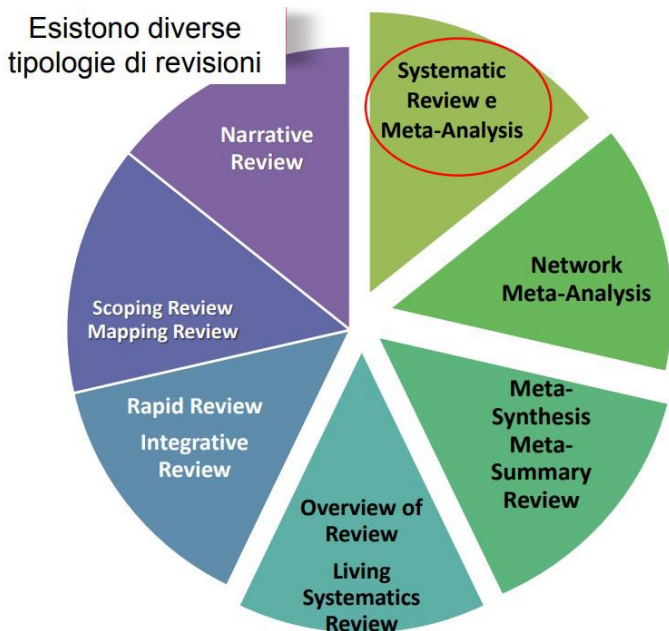


Figura 2: collocazione della systematic review all'interno degli studi di revisione; fonte AIE, Associazione Italiana di Epidemiologia, www.epidemiologia.it

Di seguito un piccolo inciso tecnico, al solo scopo di far intendere a chi è più avvezzo, la bontà scientifica del lavoro: si tiene in considerazione che la Systematic Review (SR), quasi al pari di una Meta- Analysis, adotta un processo replicabile, dettagliato a tal punto da ridurre il confondimento (cd. Bias) cognitivo.

Per lo studio sono state seguite le seguenti fasi:

- ✓ pianificazione e analisi della letteratura;
- ✓ identificazione e analisi della letteratura;
- ✓ estrazione e sintesi dei dati;
- ✓ report dei risultati raggiunti;
- ✓ utilizzo dei risultati raggiunti per aggiornare lo stato di ricerca.

Ora entriamo nel vivo di queste molecole.

LISOZIMA

Il lisozima è una proteina e nello specifico un enzima naturalmente presente nel corpo umano, costituito da 129 amminoacidi ed ha attività *citolitica*, che significa che è in grado di “*rompere meccanicamente*” le membrane che rivestono virus e batteri che ne sono dotati.

Fu scoperto involontariamente da Alexander Fleming (figura 3 e 4) nel 1922, addirittura sei anni prima della penicillina. È particolarmente ricco di lisozima l’albume e si trova in molti fluidi corporei: nel sangue, nel liquido amniotico, nella saliva, nelle lacrime (dove è presente con concentrazione 120 volte maggiore rispetto al sangue), nei succhi gastrici, nel latte materno, nello sperma e nel sudore.

Il lisozima è invece praticamente assente nelle urine, nella bile e nel liquido cerebrospinale.

Grandemente studiato anche dal prof. Gianni Sava, professore ordinario di Farmacologia presso l'Università di Trieste e direttore scientifico della Callerio Foundation Onlus - Institutes of Biological Research, il quale sostiene addirittura che il termine lisozima vada attribuito ad un insieme di almeno 80

diversi composti. Essendo una proteina, perde gran parte della sua potenzialità se infuso per via endovenosa in quanto questa via implica, come per ogni proteina, il rischio di *anafilassi*, cioè una reazione allergica potenzialmente letale. Questo non accade se somministrato per via orale, per bocca.

Un aspetto importante riguarda gli effetti riscontrati sul sistema immunitario. In uno studio inteso ad accertare la sua capacità di favorire il recupero della immunodepressione dovuta al cancro ed alle relative terapie, oltre a produrre una ragguardevole normalizzazione dei leucociti (globuli bianchi), si è dimostrata l'efficacia contro diverse infezioni tipiche della stagione fredda.



Figura 3: Alexander Fleming; fonte www.researchgate.com



Figura 4: Alexander Fleming con Rodolfo Ferrari a Carlo Callerio alla SPA - società prodotti antibiotici- durante la presentazione della commercializzazione del preparato nel 1950; fonte www.spaspa.it/it/storia.htm

Ripercorrendo un po' di storia dopo la scoperta del **1922**, dalla collaborazione scientifica instaurata tra la SPA (Società per Antibiotici) ed Alexander Fleming venne prodotto e commercializzato il lisozima. Questa sostanza che ebbe come nome commerciale quello del principio attivo, fu inizialmente commercializzata "per la umanizzazione biologica del latte di vacca" e in qualità di integratore artificiale nell'alimentazione del lattante (figura 5).



Figura 5: pubblicità del Lisozima, Fonte SPA - società prodotti antibiotici www.spaspa.it/it/storia.htm

In realtà più che di lisozima si dovrebbe parlare di lisozimi, visto che ci sono diversi tipi con caratteristiche differenti, prodotti da diversi animali e vegetali. Genericamente parlando i lisozimi possono disgregare le membrane cellulari di quei batteri che si definiscono batteri gram-positivi; si tratta di una classe di batteri che comprende tra i più noti: listeria, streptococco, stafilococco, Clostridium e molti altri, ma si rivelano attivi anche contro batteri-gram-negativi, funghi e contro alcuni agenti virali, potenziati se utilizzati assieme ad altre molecole.

Tecnicamente sottolineiamo una interessante proprietà del lisozima, cioè quella di detossificare dai lipopolisaccaridi (LPS)

creando con essi dei composti ed avendo quale effetto finale quello di inattivarli. La *disbiosi* intestinale causa diversi sintomi fisici e psichici indotti proprio da queste sostanze, gli LPS, che sono in grado di indurre una produzione di citochine infiammatorie e di cortisolo. Il lisozima si pone come validissimo alleato per minimizzare questi sintomi.

La scoperta: Alexander Fleming stesso lo descrisse come un eccezionale principio batteriolitico. In riconoscimento delle sue attività pionieristiche nel campo degli antimicrobici e del trattamento delle malattie infettive, Fleming ha ricevuto il Premio Nobel per la fisiologia e la medicina nel 1945 (figure 3 e 4). La ricerca sul lisozima è emersa dalla sua dimostrazione che gli antisettici chimici erano inefficaci nel trattamento delle infezioni, svolgendo una ricerca mirata per scoprire farmaci antibiotici. Egli, nei suoi incessanti esperimenti, ha continuato per anni ad aggiungere alle colture batteriche tutto quello che gli veniva in mente, cercando qualcosa che ne rallentasse la crescita. Nel 1922 Fleming aveva un forte raffreddore che durava da parecchi giorni: decise allora di prelevare un campione delle proprie secrezioni nasali e di incubarli su piastre per la coltura batterica, al fine di valutare l'eventuale crescita di

qualche colonia batterica. Ed è proprio così che fece una scoperta: vide così che il suo **muco nasale** aveva inibito la crescita di una specie particolare di microorganismi, dei micrococchi...Una scoperta fortuita, perché i micrococchi sono proprio tra gli organismi più sensibili al lisozima. In primo luogo, pensò che il fattore inibitorio fosse un batteriofago (ricordate, quelli che inglobano al loro interno virus e batteri per poi distruggerli), ma in seguito invece riuscì a dimostrare che il responsabile della rottura delle cellule batteriche era un enzima. Il giorno seguente, mentre stava analizzando le colonie dei batteri cresciuti, una sua lacrima cadde inavvertitamente sulla piastra di coltura: all'inizio Fleming non diede alcun peso all'accaduto e, dopo aver compiuto le sue osservazioni, ripose la piastra. Il giorno dopo, riprendendo in esame la medesima coltura, si accorse con molto stupore che i batteri erano cresciuti ovunque, tranne che in un punto, dove si poteva scorgere chiaramente un'area tondeggianti e chiara, proprio dove il giorno precedente era caduta la **lacrima**. Pensò allora che nella lacrima potesse esserci una sostanza ad azione antibiotica naturale, responsabile della morte dei batteri o quantomeno dell'inibizione della loro crescita: in effetti verificò in seguito che si trattava di un enzima capace di distruggere le cellule

batteriche e lo battezzò lisozima. Ha così stabilito che il lisozima era un antimicrobico endogeno (= interno) del corpo ed il suo lavoro ha sostenuto il concetto secondo cui un modo efficace per trattare le infezioni era migliorare le risposte immunitarie del corpo stesso. (figura 6)



*Figura 6: Alexander Fleming nel suo laboratorio. Fonte A
Science Odyssey People and discoveries*

Piccola nota storica: il lisozima è stato il primo enzima per cui si è riusciti a determinare la sequenza primaria di amminoacidi e la cui struttura è stata determinata dalla cristallografia a raggi X.

Il lisozima ha un ruolo importante nella risposta immunitaria degli organismi in risposta sia nell'infezione che nell'infiammazione.

Ricapitolando: il lisozima trova ampie indicazioni **antinfettive** ed **immunostimolanti** per le sue capacità di lisare (rompere meccanicamente) molte varietà di virus, protozoi e batteri, oltre che per riuscire ad attivare **l'immunità naturale**, innata, di cui è lui stesso un componente.

È estremamente maneggevole per l'assenza di tossicità e di rischio di sovradosaggio.

Queste caratteristiche, unitamente all'ampio spettro d'azione e all'efficacia, ne consigliano l'applicazione in ogni infezione, soprattutto in situazioni di immunodepressione e virosi recidivanti.

Il suo ruolo nell'incremento della resistenza alle flogosi (infiammazioni) batteriche e virali è scientificamente documentato così come l'associazione della sua carenza alla fragilità degli epiteli aero-digestivi superiori e alla frequenza ed intensità di recidive.

Anche se non svolge un'azione antitumorale diretta, può agire indirettamente attivando macrofagi ed altre cellule immunitarie.

Attraverso la lisi (rottura della membrana) di cellule batteriche e virali, può liberare molecole ad attività immunitaria e antitumorale.

Potenzia decisamente l'effetto antibatterico degli antibiotici. Nelle patologie oncologiche limita notevolmente il deficit immunitario indotto dai trattamenti chemioterapici.

È indicato nei tutte le infezioni virali ed ha massima efficacia in quelle Erpetiche, sia dell'Erpes Simplex che Zoster, (comunemente noto come Fuoco di S. Antonio). Agisce su Papilloma virus (HPV) Epstein-Barr virus (EBV), Citomegalovirus (CMV), Adenovirus (ADV), Virus influenzali. Si è rivelato efficace anche nelle infezioni dovute a diversi protozoi.

La presenza di questo enzima, in alte concentrazioni nel liquido lacrimale, spiega perché l'occhio raramente è infettato dai germi.

Il Lisozima è presente nel sangue, nei tessuti e nelle secrezioni, specialmente nel latte della donna (mentre manca nel latte di mucca) e si trova in concentrazione elevatissima nel cervello e nel surrene.

I meccanismi d'azione antinfettivi del lisozima sono molteplici, svolge un effetto **disintossicante** su diverse **tossine** sviluppate nel corso di malattie infettive, tra cui sulla tossina difterica, oltre che sui pirogeni endogeni della febbre.

Il ruolo del Lisozima nell'immunità naturale è confermato da indagini strumentali elettroforetiche, evidenti già dopo la somministrazione di dosi relativamente modeste di lisozima (25-50 mg al dì).

Il lisozima nell'organismo non si trova libero, ma in forma combinata, formando sali complessi con altri enzimi, con ormoni, con l'eparina, con vitamine, con glicoproteine e con lipoproteine. Ciascuno di questi complessi acquista proprietà peculiari di rilevanza fisiologica e terapeutica svolgendo attività:

- antivirale:
- diretta, in quanto proteina basica elettropositiva, sui virus che sono elettronegativi;
- di interazione diretta con gli acidi nucleinici (RNA);
- di interazione con le lipoproteine, elementi costitutivi essenziali di tutti i virus;
- enzimatica su substrati glicoproteici necessari per lo sviluppo dei virus;

- denaturante i DNA virus, essendo una proteina fortemente basica;
- antiflogistica;
- antibatterica;
- antiprotozoaria;
- eutrofica ed anti-cachettica;
- cicatrizzante delle ferite;
- agglutinante;
- antifebbre;
- emostatica e coadiuvante antiemofilica;
- normalizzatrice della flora batterica intestinale.

Le banche dati medico-scientifiche riportano, ad oggi, oltre 36.200 pubblicazioni di studi/lavori scientifici sul Lisozima, direttamente verificabili e consultabili al link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Lysozyme>

LATTOFERRINA

La Lattoferrina, conosciuta anche come Lattotransferrina per la sua caratteristica di legare e trasportare alcuni ioni del Ferro e per la sua natura altamente basica.

La lattoferrina venne isolata nel latte bovino nel **1939**, mentre nel 1960 è stata scoperta la sua capacità di legame con il Ferro.

Per capire il funzionamento di questa molecola biologica dobbiamo vedere da vicino come si comporta nell'organismo. LA sua concentrazione aumenta durante i processi infiammatori causati da infezioni virali; proprio per questa ragione si è pensato alla Lattoferrina come una proteina da utilizzare nella fase acuta; la sua concentrazione aumenta nei fluidi biologici, ma i più alti livelli si rilevano proprio nel sito di infezione perché la sua affinità per il ferro funziona meglio, è maggiore e più stabile a pH acido, proprio nelle aree di flogosi (infiammazione), ischemiche o nei focolai neoplastici (tumoriali). Questo spiega ragionevolmente come tutte quelle situazioni possano indurre *anemia* diminuendo la disponibilità di ferro serico che serve per la sintesi di emoglobina e la produzione di globuli rossi.

La Lattoferrina, pur essendo come il lisozima un componente importantissimo dell'immunità innata (naturale), allo stesso tempo prende parte anche alle reazioni di immunità specifica, quelle cioè in cui il “nemico”, il microorganismo patogeno, viene in qualche modo identificato dal sistema immunitario e per questo attaccato. (Figure 7,8,9)

La lattoferrina è inoltre presente sia nel latte materno umano che in quello vaccino. È più abbondante nel colostro (secreto nei primi 5 giorni dal parto), come anche nel cosiddetto latte di transizione (tra il quinto ed il decimo giorno dopo il parto), mentre successivamente, nel latte maturo, è presente in concentrazioni minori.

È un **antiossidante** potente che ha anche delle proprietà immunostimolanti, antivirali e antimicrobiche incomparabili. Nelle persone sane, la lattoferrina è concentrata a livello degli orifici corporei (bocca, naso, occhi) per proteggerli dalle infezioni.

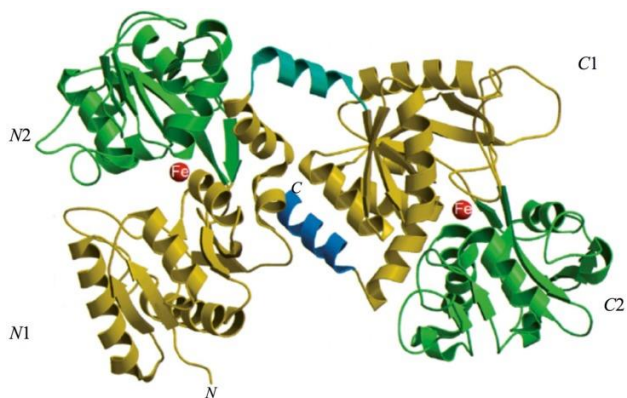


Figura 7: Struttura della lattoferrina. Le sfere rosse rappresentano I due ioni ferro, nel proprio sito di legame. Fonte doi:10.3390/ijms18091985

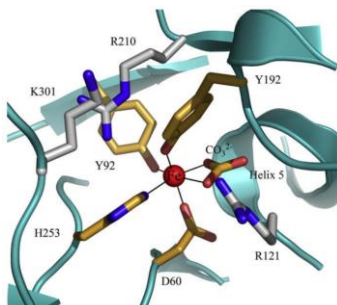


Figura 8: Sito di legame del ferro nella lattoferrina. Fonte doi: 10.3390/ijms18091985

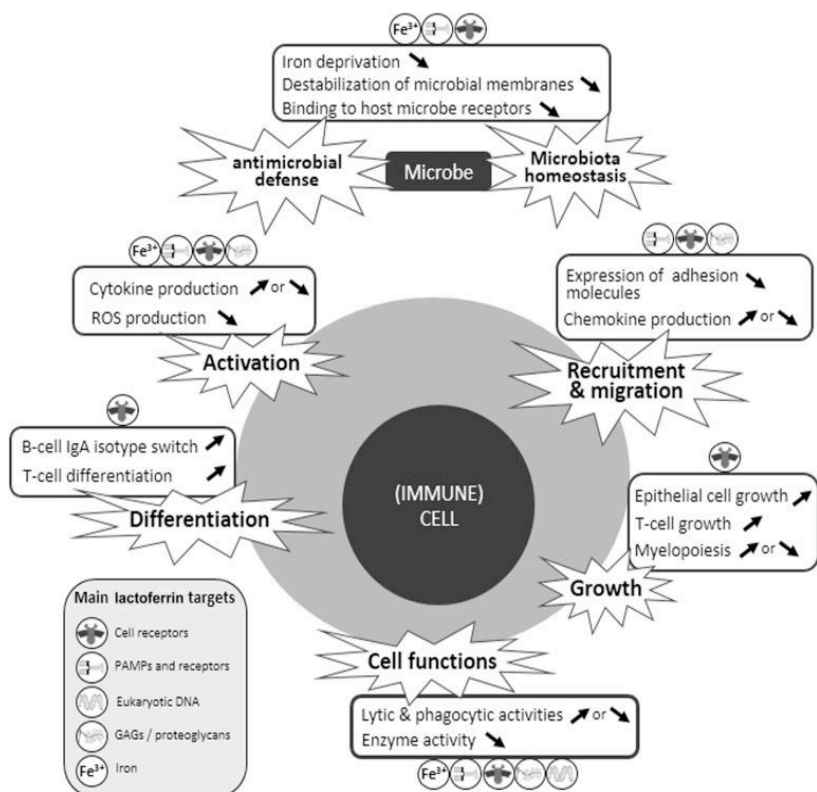


Figura 9: Principali azioni e obiettivi della lattoferrina.

Lo schema illustra i principali effetti della lattoferrina su microbi e cellule coinvolte nell'immunità innata e adattativa (comprese le cellule immunitarie, ma anche epiteliali, endoteliali e cellule dei tessuti connettivi). Cit. Legrand D. Overview of Lactoferrin as a Natural Immune Modulator. J Pediatr. 2016

Come il lisozima, anche la lattoferrina è un componente importante del sistema immunitario non specifico, con proprietà antimicrobiche contro batteri, funghi e diversi virus. La lattoferrina mostra attività antivirale contro i virus sia a DNA

che a RNA, inclusi rotavirus, virus respiratorio sinciziale, herpes virus e HIV.

L'effetto antivirale risiede nella fase iniziale dell'infezione. La lattoferrina impedisce infatti l'ingresso del virus nella cellula ospite, bloccando i recettori cellulari o legandosi direttamente alle particelle del virus. Nel virus dell'influenza svolge un ruolo significativo nelle prime fasi dell'infezione e rappresenta un bersaglio attraente per lo sviluppo di farmaci antinfluenzali.

Ricapitolando: le proprietà antimicrobiche della lattoferrina sono principalmente dovute alla capacità di legare il ferro, mezzo essenziale per riprodursi e crescere: in presenza di lattoferrina, il ferro viene sottratto al metabolismo di quelle specie batteriche- come l'Escherichia Coli – che dipendono da esso per la propria moltiplicazione e adesione alla mucosa intestinale (effetto batteriostatico) ha inoltre un'azione antibatterica diretta (battericida), grazie alla capacità di ledere gli strati più esterni della membrana cellulare (LPS) di alcune specie batteriche GRAM negative.

Il ferro, un elemento essenziale per la crescita e la proliferazione cellulare, è un componente di processi fondamentali come la

replicazione del DNA e la produzione di energia. Tuttavia, il ferro può anche essere tossico se presente in eccesso per la sua capacità di donare elettroni all'ossigeno, causando così la generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). È noto che i ROS causano lesioni ai tessuti e insufficienza d'organo danneggiando un numero di componenti cellulari, tra cui DNA, proteine e lipidi di membrana.

Un piccolo tecnicismo: nell'uomo, il ferro corporeo totale, circa 3 g per le donne e 4 g per gli uomini, è distribuito in due forme principali: ferro emico, che si trova principalmente nell'emoglobina, mioglobina e citocromi (2–2,7 g) e non emico-ferro, un cofattore di numerosi enzimi. Il ferro dietetico viene assorbito nell'intestino tenue prossimale (duodeno). Nei paesi sviluppati, una dieta equilibrata fornisce circa 15 mg di ferro al giorno, ma solo il 10% circa (1–2 mg) viene assorbito, a causa della sua biodisponibilità estremamente scarsa.

La ritenzione di ferro intracellulare potrebbe facilitare la crescita di microorganismi patogeni all'interno delle cellule epiteliali e dei macrofagi, aumentando così la gravità dell'infezione. A questo proposito, la recente scoperta della stretta correlazione tra ferro e omeostasi infiammatoria deve tener conto del fatto che i

processi infettivi dei batteri intracellulari sono favoriti e potenziati dal sovraccarico di ferro intracellulare, rendendo imperativo una forte revisione della terapia classica del ferro.

È quindi della **massima importanza** contrastare la persistenza dello stato infiammatorio per riequilibrare i livelli di ferro tra tessuti / secrezioni e sangue, evitando così l'accumulo di ferro intracellulare e la maggiore gravità dell'infezione e proprio qui entra in gioco l'impiego di lattoferrina, specie in **prevenzione**, è un elemento chiave delle difese del corpo. (Figura 10)

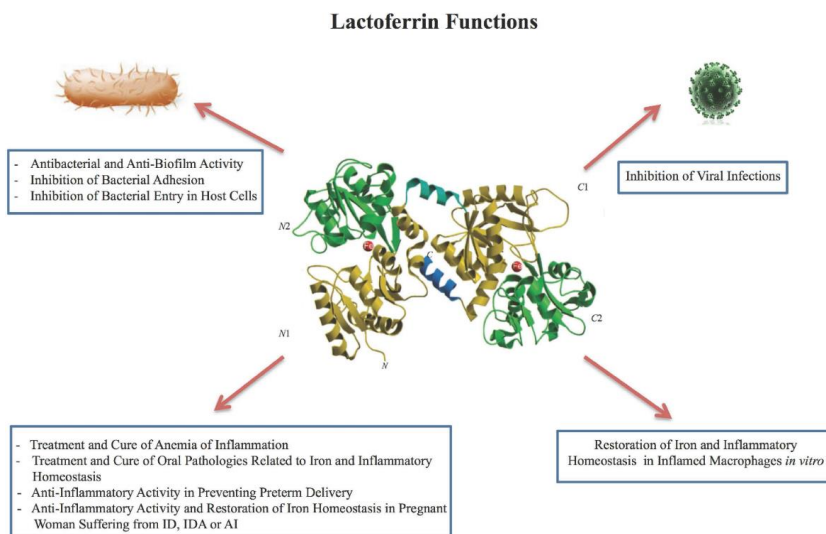


Figura 10: Funzioni della lattoferrina. Fonte <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/9/1985/htm>

Utilizzo della lattoferrina per patologie infiammatorie orali: la gengivite, per esempio, è la malattia orale più comune associata all'accumulo di placca nell'area gengivale-dentale. Nella fase iniziale, la malattia è limitata alla gengiva e non si osserva alcuna perdita di attaccamento dentale. Successivamente, vengono coinvolte le strutture di supporto e il termine "parodontite marginale" viene utilizzato per descrivere la malattia, che porta a gonfiore gengivale, sanguinamento e alitosi. Nella fase tardiva la malattia offre le condizioni ideali per un'importante proliferazione batterica. La parodontite colpisce circa la metà della popolazione mondiale di età superiore ai 45 anni. La malattia parodontale è stata considerata come un possibile fattore di rischio per altre malattie sistemiche come le malattie cardiovascolari ed i neonati prematuri a basso peso alla nascita. La parodontite richiede trattamenti estesi, il cui fallimento può portare alla perdita dei denti.

L'effetto antivirale della lattoferrina è in relazione alla sua capacità di prevenire l'ingresso del virus all'interno della cellula, bloccando la replicazione e l'infezione sul nascere; tale meccanismo è apparso efficace contro l'Herpes Simplex, i citomegalovirus, e l'HIV. Addirittura risulta direttamente tossica

essa stessa per i batteri, lieviti e muffe. Ha evidenziato proprietà antibatteriche dirette su *Escherichia coli*, salmonella, stafilococco aureo, antifungine su *Candida A.* ed anche antivirali, perché stimola naturalmente la crescita di particolari cellule del nostro sistema immunitario (cellule natural killer e potenzia l'attività dei neutrofili). Questa azione della lattoferrina rende questa molecola una parte essenziale di tutto il programma di sostegno immunitario: infatti, stimola il riequilibrio del *microbiota* intestinale, ha una attività *antiossidante* diretta e partecipa al controllo *anti-age* dei danni cellulari associati all'invecchiamento.

Inoltre, diversi ruoli fisiologici le sono stati attribuiti oltre alla regolazione dell'omeostasi del ferro: è stata evidenziato infatti il potenziamento della difesa del corpo contro infezioni ed infiammazioni, ma anche una maggior regolazione della crescita cellulare, della differenziazione cellulare quindi della crescita ordinata con conseguente protezione contro lo sviluppo del cancro e delle sue metastasi. Questi risultati importantissimi hanno individuato la lattoferrina come grande alleato nella prevenzione e/o trattamento delle malattie come il cancro.

La lattoferrina è altresì appartenente ad una famiglia di sostanze chiamate citochine. Le citochine sono mediatori dell'inflammation che fungono da segnali di comunicazione fra le cellule del sistema immunitario e fra queste e diversi organi e tessuti. Molte citochine agiscono su una grande varietà di cellule e tessuti e sono responsabili del coordinamento della risposta immunitaria cellulare umana che ci protegge dalla maggior parte delle infezioni ed anche nella prevenzione delle malattie tumorali.

La lattoferrina coordina e modula la risposta immunitaria cellulare coinvolta in diverse funzioni, associate a differenti risposte contro agenti infettivi e infiammatori (più tecnicamente la sintesi di anticorpi, la produzione di altre citochine nei fenomeni di citotossicità delle natural-killer, l'attivazione del complemento e la proliferazione dei linfociti).

Pensiamo che una riduzione nella produzione di citochine può portare ad un *deficit* di sistema immunitario e un eccesso di citochine è in grado di creare un *eccesso* di risposta immunitaria attiva. La lattoferrina opera una regolazione *puntuale* della risposta immunitaria cellulare a vari livelli. Negli individui sani è un sistema **front-line difensivo** che protegge occhi, bocca,

naso e altri orifizi dall'invasione dei microorganismi patogeni. La lattoferrina rappresenta una nuova frontiera nella stimolazione del sistema immunitario contro cancro, infezioni, asma e allergie. (figura 11)

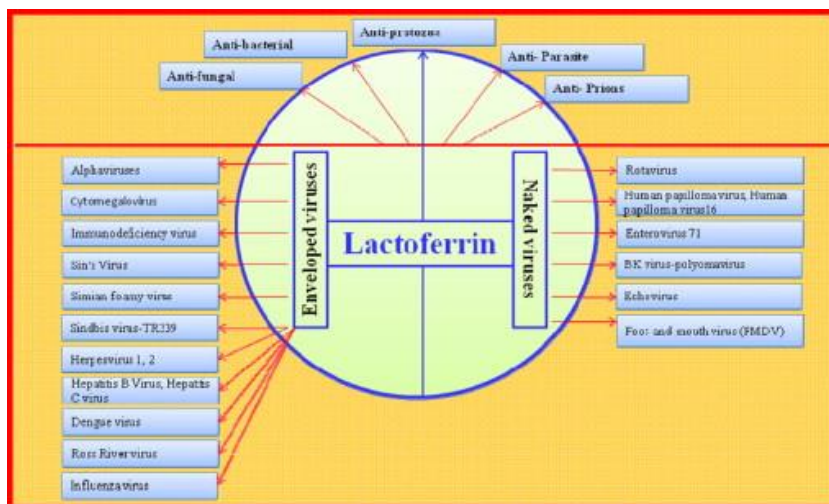


Figura 11: Funzioni antimicrobiche multiple della lattoferrina contro i batteri gram-positivi e negativi, e le attività antivirali sia contro i virus nudi che con capside.

La lattoferrina è un candidato eccellente nella ricerca di **agenti naturali** contro le malattie enteriche virali, poiché agisce principalmente ostacolando l'adsorbimento e l'internalizzazione nelle cellule attraverso il legame specifico con i recettori cellulari e/o le particelle virali; sono emersi effetti protettivi

contro i danni alla mucosa intestinale mediati da lipopolisaccaridi (LPS) e la riduzione di danni delle giunzioni strette nelle cellule epiteliali intestinali.

Sono stati valutati gli effetti terapeutici antivirali della lattoferrina per bocca (somministrazione orale) sia nell'uomo che in diversi animali. La lattoferrina ha mostrato effetti terapeutici nei confronti delle più comuni infezioni virali come raffreddore, influenza, gastroenteriti virali, raffreddori estivi, herpes.

Il latte e il colostro sono una fonte abbondante di proteine / peptidi con ruoli cardine sia nei neonati che negli adulti. Le proteine del latte e i peptidi sono potenziali **nutraceutici** che migliorano la salute.

Possono essere utilizzati nel trattamento di asma, cancro, malattie dentali, diarrea, ipertensione, immunodeficienza, malassorbimento minerale e trombosi.

Le proteine nel latte sono caratterizzati da elevata biodisponibilità e sicurezza.

La lattoferrina presenta attività antivirale, antimicotica, antibatterica, antitumorale, antiparassitaria. In collaborazione

stretta con il lisozima previene la carie dentale, ha attività antivirale, antimicrobica. L'alfa-lattoalbumina svolge attività antivirale, antitumorale, ansiolitica, antistress, antidiarroica ed antiipertensiva. (figure 12 e 13)

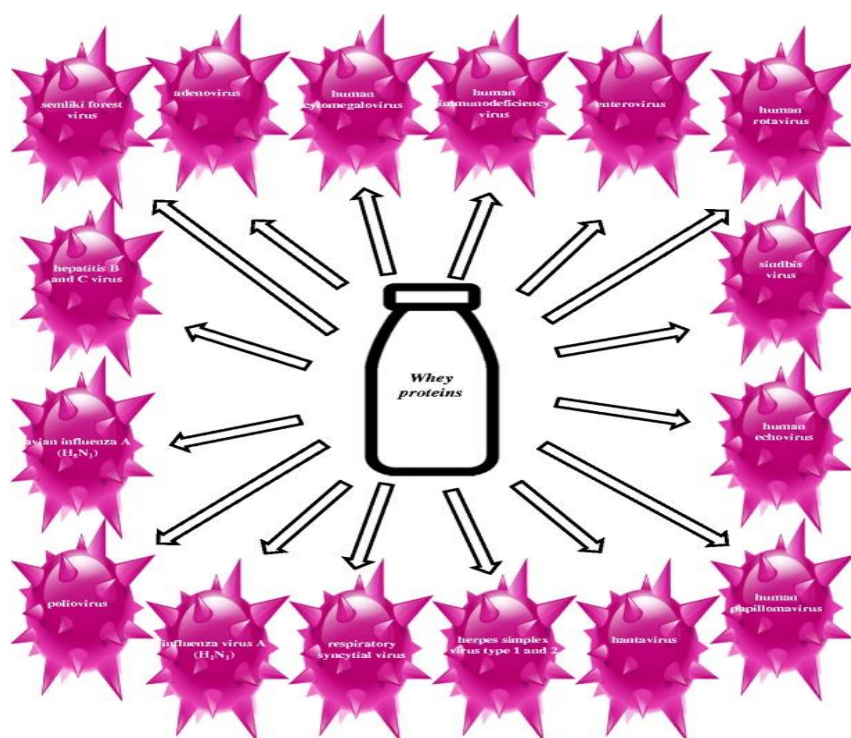


Figura 12: differenti attività antivirali delle proteine del latte, fonte <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26198883>

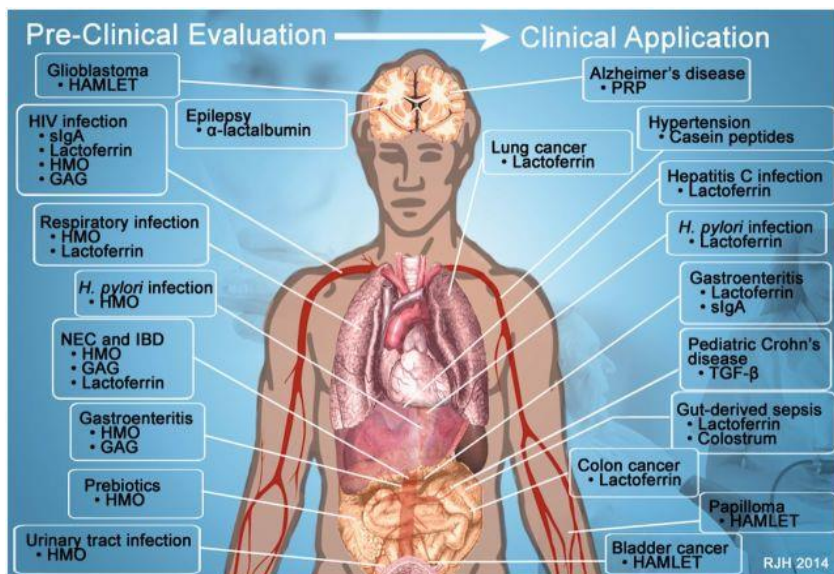


Figura 13: ampia gamma di applicazioni le proteine del latte nel trattamento delle patologie umane, in particolare nell'impiego di lattoferrina. Fonte: doi 10.1093 / Nutrit / nuv009

Il latte è contemporaneamente una fonte completa di nutrimento ed un potente adiuvante per la difesa contro le malattie infettive nei neonati.

In effetti, i benefici clinici *dell'allattamento al seno* sia nel periodo neonatale che dopo lo svezzamento sono ben documentati e l'allattamento al seno è stato ampiamente sostenuto dai pediatri. Il tratto gastrointestinale (GI) è sia funzionalmente che immunologicamente immaturo alla nascita. La maturazione richiede la colonizzazione da parte dei

microrganismi e la coalescenza di una comunità microbica funzionale che è pienamente integrata con i requisiti nutrizionali e immunologici dell'ospite umano. La mucosa intestinale immatura è soggetta a infiammazione.

Si è visto come i bambini allattati al seno hanno un rischio sostanzialmente ridotto di sviluppare malattie infiammatorie ed il confronto tra l'incidenza della malattia infiammatoria nei neonati allattati al seno ed il latte in formula suggerisce che, oltre ad avere funzioni antinfettive e prebiotiche, i componenti del latte possono migliorare lo sviluppo immunitario, la maturazione e la funzione del tratto gastrointestinale.

Pertanto, una ricca matrice di proteine del latte e carboidrati fornisce un'alimentazione ottimale ed una solida protezione immunitaria per il bambino.

La produzione su larga scala di componenti del latte altamente raffinati ha consentito la valutazione delle proprietà antimicrobiche, antinfiammatorie e antiipertensive dei componenti del latte; grazie al loro basso costo e all'ampia disponibilità, questi prodotti possono potenzialmente influire in modo significativo sulla salute umana.

Di seguito link alla letteratura aggiornata con più di 9.900 pubblicazioni sulla lattoferrina con studi di riferimento alle proprietà antinfettive e antivirali:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Lactoferrin>

ALFA-LATTOALBUMINA

È la sieroproteina più concentrata nel latte. Si tratta di una piccola proteina che migliora la funzionalità intestinale regolando fisiologicamente il pH, la flora batterica e la permeabilità cellulare. A livello intestinale, il suo metabolismo *massimizza* le proprietà antinfettive e antibatteriche.

Una delle sue caratteristiche peculiari è quella di essere una metalloproteina. È quindi capace di legare cationi metallici e da questo dipendono molte delle sue proprietà biologiche.

Svolge un ruolo positivo nell'immunità, in sinergismo con l'altra proteina del latte, la *lattoferrina*, e col *lisozima*, con proprietà antibatteriche e antivirali.

Naturalmente contenuta nel colostro materno, ma assumibile anche con latte vaccino, l'Alfa-lattoalbumina è una proteina che ancora poco conosciuta, ma che si è rilevata un'importante alleata nel benessere gastro intestinale grazie all'azione *prebiotica* in grado di riequilibrare la flora batterica naturale e le funzioni intestinali.

Agisce direttamente sulle cellule della parete intestinale (le cellule enterocromaffini) e svolge un'azione fondamentale nel ripristino/mantenimento delle giunzioni strette cellulari

dell'epitelio enterico, riequilibrandone il sistema immunitario specifico (i cosiddetti GALT e MALT), inducendo una fondamentale modulazione della risposta immunitaria.

Per quanto riguarda la funzione prebiotica è in grado di stimolare la crescita e l'attività del *microbiota* intestinale; infatti, regola la crescita controllata di una equilibrata flora intestinale, selezionando naturalmente i ceppi microbici fisiologici ed impedendo il proliferare della flora intestinale patologica. Di concerto con il lisozima ed *amplificandone gli effetti benefici*, riesce a lavorare dove regna il caos, cioè anche laddove la flora batterica intestinale sia squilibrata in favore di quei ceppi putrefattivi, che hanno come metabolita l'ammonio, causa di gonfiori, flatulenze e dolori addominali riuscendo a riportare l'equilibrio in favore della flora lattica.

Detto più semplicemente è in grado di rimodulare i ceppi batterici “*buoni*”. Ha quindi una grande azione differenziante (è un balsamo per i microorganismi benefici ed un veleno potente per i patogeni).

Grazie alla sua composizione ricca in amminoacidi, possiede anche un **elevato valore nutrizionale** (con quella che si chiama azione eutrofica su cellule e tessuti). Grazie all'amminoacido

essenziale **triptofano**, precursore della **serotonina**, nota anche come “*ormone del buonumore*”, migliora l’umore allontanando lo **stress**. Contiene altresì cisteina, precursore del glutathione, nota riserva importantissima **antiossidante** per l’organismo e fondamentale anche per l’alimentazione dei neonati. Attraversa agevolmente la barriera emato-encefalica regolando la concentrazione cerebrale di serotonina e mantenendo funzionale anche il sistema nervoso.

Aiuta a dormire meglio senza indurre alcuna sonnolenza, soprattutto in situazioni di grave e generalizzata ansia. Può esercitare un discreto effetto crociato antidepressivo.

L’Alfa-lattoalbumina somministrata per via orale, è facilmente digeribile; infatti passa indenne attraverso lo stomaco e giunge intatta a livello intestinale, dove viene metabolizzata dagli enzimi pancreatici e dove regala grandi benefici.

Tecnicamente dal suo metabolismo, in particolare dall’azione della pepsina, tripsina e chimotripsina, si ottengono molteplici azioni benefiche:

- antibatterica,

- antinfiammatoria,
- analgesica,
- antipertensiva,
- immuno-modulatoria,
- pro-apoptotica,
- trofica ed
- antiperistaltica.

Per tutti queste ragioni è consigliato il suo impiego nella **prevenzione** antibatterica e antinfettiva, nel mantenimento della pressione sanguigna e nel trattamento delle infezioni virali e batteriche. Risulta un valido alleato nel migliorare il tono dell'umore e per garantire un riposo notturno ottimale.

L'alfa-lattoalbumina, grazie alle sue azioni dirette sull'epitelio enterico, massimizza l'assorbimento dei nutrienti ed in particolar modo, insieme alla lattoferrina, aiuta nell'omeostasi del ferro. In particolare, per quanto riguarda l'assunzione del ferro introdotto per via orale, contribuisce ad ottimizzarne la biodisponibilità. Rappresenta, pertanto, un approccio innovativo e privo di effetti collaterali quali nausea, vomito, diarrea,

bruciore di stomaco, dolore addominale, tipici dei più comuni preparati orali a base di ferro.

Da recenti studi è risultata citotossica su più di 40 linee di cellule tumorali ed il suo effetto battericida è vastissimo alla luce del fatto che nasce dalla sua azione puramente meccanica, non necessitando di aver già incontrato ed identificato il microorganismo; è sinergica con lisozima e lattoferrina nella sua azione antinfettiva. Considerati inoltre i buoni risultati ottenuti dallo studio dell'azione anticonvulsiva si rende utile nel trattamento prolungato nell'epilessia.

Di seguito il link per la consultazione delle pubblicazioni, circa 4.700, sull'impiego di alfa-lattoalbumina:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=alpha-lactalbumin>

DISCUSSIONE EVIDENZE SCIENTIFICHE DEI TRE COMPOSTI BIOLOGICI E CONCLUSIONI

Obiettivo della presente revisione scientifica della letteratura a disposizione era verificare come l'utilizzo di Lisozima, Lattoferrina e Alfa-lattoalbumina rivestano un ruolo antinfettivo immunomodulante contro gli attacchi dei patogeni.

Il *lisozima* fa parte dell'immunità aspecifica o innata, nell'organismo si trova in forma legata, formando complessi con altri enzimi, ormoni, con eparina, con vitamine, con glicoproteine e lipoproteine ecc.

Ciascuno di questi complessi riveste grande importanza fisiologica e terapeutica svolgendo un'attività antinfettiva diretta. Il lisozima, proteina basica ed elettropositiva, agisce infatti sui virus che, di contro, sono elettronegativi, per interazione con gli acidi nucleici a RNA o DNA, per interazione con le lipoproteine, costitutive di tutti i virus, con azione antiflogistica, antibatterica e protozoaria, agglutinante ed infine come normalizzatrice del microbiota.

È risultato che il Lisozima riveste un importante ruolo nella prevenzione delle infezioni batteri:

Gram-positivi (tra cui *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus spp*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus anthracis*, *Gardnerella vaginalis*, *Henterococcus hiraе* e *fecalis*), ma anche contro batteri

Gram-negativi (*Escherichia Coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Shigella*, *Pseudomonas Aeruginosa*), funghi e contro alcuni agenti virali. È emersa la sua azione flocculante, agglutinante e decapsulante che idrolizzando il peptidoglicano, porta alla lisi batterica.

Si ritiene che il lisozima del latte umano sia un fattore di difesa chiave nella protezione del tratto gastrointestinale dei neonati dall'infezione batterica e nel mantenimento del microbiota. Aggiungendo il latte artificiale di lisozima, si può modulare il microbiota intestinale ottenendo un predominio di bifidobatteri, come nel bambino allattato al seno. Il latte materno infatti contiene *Lactobacillus bifidus*, assente in quello vaccino per cui,

terminato lo svezzamento, la flora batterica del bambino subisce notevoli variazioni, la flora Gram positiva tende a squilibrarsi in favore di forme Gram negative, facilitando lo sviluppo di *Candida Albicans*, uno dei maggiori imputati nelle disbiosi croniche. Con l'impiego di lisozima si ottiene altresì una migliore digestione del latte (formula o vaccino) con conseguente facilitazione nell'assorbimento degli aminoacidi, dei carboidrati, dei grassi, un razionale incremento ponderale ed una maggior protezione immunologica nel periodo di transizione dall'allattamento all'alimentazione complementare o svezzamento.

La letteratura ci offre un panorama sulle possibilità offerte dall'uso del lisozima come coadiuvante della oncoterapia, con l'obiettivo di contribuire a una migliore comprensione dell'attività e del ruolo del lisozima nel trattamento delle malattie neoplastiche. Livelli anomali di lisozima sarebbero correlati a diversi tipi di patologie. Si è osservato infatti che elevati livelli di lisozima nelle feci sono un indice di patologie croniche infiammatorie dell'intestino, mentre nell'acuirsi della leucemia, i livelli di lisozima si abbassano.

Le sue proprietà litiche su virus, batteri e protozoi sono dovute all'attività enzimatica e al fatto che, essendo una proteina fortemente basica, il lisozima può superare facilmente l'esile membrana della cellula virale e denaturare il DNA o RNA fortemente acido, rivestendo così un ruolo importante nella resistenza alle flogosi batteriche e virali; la sua carenza è inoltre spesso associata alla fragilità degli epiteli aero-digestivi superiori e alla frequenza / intensità di recidive. L'azione del lisozima si estende alla flora patogena protozoaria, raggiungendo un ampio spettro terapeutico esteso a patologie gastrointestinali e del cavo orale. È in grado di potenziare decisamente l'effetto antibatterico degli antibiotici, che a seconda delle condizioni può integrare, limitando notevolmente il deficit immunitario spesso associato alla farmacoterapia degli antibiotici ad ampio spettro.

Come il lisozima, anche la lattoferrina è un componente importante del sistema immunitario innato, dotato di attività antimicrobica contro batteri, funghi e diversi virus.

La lattoferrina mostra attività antivirale contro i virus sia a DNA che a RNA, inclusi rotavirus, virus respiratorio sinciziale, herpes

virus e HIV. L'effetto antivirale maggiore è identificabile nelle fasi iniziali dell'infezione; la lattoferrina impedisce infatti l'ingresso del virus nella cellula ospite, bloccando i recettori cellulari o legandosi direttamente alle particelle del virus.

Visto l'incremento di Lattoferrina durante i processi infiammatori causati da infezioni virali, si è pensato alla Lattoferrina come ad una proteina della fase acuta, pur senza rivestire un carattere predittivo nelle infezioni come invece accade dosando la PCR (proteina C reattiva). La concentrazione di lattoferrina aumenta nei fluidi biologici, ma i più alti livelli si rilevano in particolar modo nel sito di infezione.

La sua affinità per il ferro è maggiore e più stabile a pH acido, ad esempio in aree di flogosi, ischemiche o nei focolai neoplastici. Questo può spiegare ragionevolmente come queste situazioni possano indurre anemia diminuendo la disponibilità di ferro serico per la sintesi di emoglobina e la produzione di globuli rossi.

La lattoferrina pur essendo un principale componente della immunità innata, prende parte anche a reazioni di immunità specifica in maniera indiretta.

La lattoferrina è inoltre tipica dei granulociti neutrofili, cellule immunitarie con funzioni di difesa da infezioni batteriche e fungine; ha inoltre un'azione antibatterica diretta o battericida, grazie alla capacità di ledere gli strati più esterni della membrana cellulare, cioè il lipopolisaccaride (LPS) di alcune specie batteriche Gram negative.

La stretta correlazione tra ferro e omeostasi infiammatoria deve tener conto del fatto che i processi infettivi dei batteri intracellulari sono favoriti e potenziati dal sovraccarico di ferro intracellulare, rendendo imperativo una forte revisione della terapia classica del ferro. È quindi della massima importanza contrastare la persistenza dello stato infiammatorio per riequilibrare i livelli di ferro tra tessuti / secrezioni e sangue, evitando così l'accumulo di ferro intracellulare e la maggiore gravità dell'infezione.

La Lattoferrina è stata considerata un componente di spicco della difesa di prima linea contro *Chlamydia trachomatis*, responsabile della più comune malattia batterica a trasmissione sessuale in tutto il mondo, asintomatica in circa l'80% delle donne e causa di infezioni acute e croniche.

Circa il 60% delle infezioni microbiche ed anche molte infezioni croniche sono associate alla formazione di biofilm poiché le cellule batteriche organizzate in questa struttura sono capaci di resistere maggiormente a disinfettanti ed antibiotici e agli attacchi del sistema immunitario dell'ospite. I biofilm notoriamente resistono ai meccanismi di difesa dell'ospite e creano *antibiotico-resistenza*.

La lattoferrina blocca lo sviluppo di biofilm sequestrando il ferro al metabolismo dei patogeni. Per quanto concerne l'attività antivirale è stato scoperto che la lattoferrina è in grado di legare il DNA e l'RNA virale nonché, ed è il suo punto di forza, dalla sua capacità di legarsi a LPS delle membrane cellulari. In questo modo la Lattoferrina agisce in chiave preventiva, impedendo l'ingresso dei virus nella cellula, garantendo quindi un arresto dell'infezione nei suoi primi stadi ed in fasi successive riduce la probabilità di sviluppare ceppi mutanti resistenti ai farmaci e diminuisce la citotossicità a fronte di richieste di dosaggio più basso per i farmaci antivirali.

L'impiego di lattoferrina umana ricombinante ha evidenziato una potenziale utilità preventiva o terapeutica in pazienti con ridotta reattività immunitaria.

L'alfa-lattoalbumina è risultata infine un plus e la triade delle 3 molecole biologiche ha nettamente amplificato gli effetti tossici sui patogeni, in quanto la fisiologia e l'omeostasi dell'intero organismo traggono beneficio dall'impiego sinergico delle molecole.