



Wissenschaftliche Zusammenfassung  
Lactoferrin

### Abstract

Lactoferrin ist ein multifunktionales eisenbindendes Glykoprotein aus der Familie der Transferrine. Als Teil des angeborenen Immunsystems ist es in allen Säugetieren zu finden und wird von verschiedenen Zellen des Körpers (glandulären Zellen und neutrophilen Granulozyten) gebildet. Es ist bereits seit 160 Millionen Jahren Teil des Immunsystems und damit evolutionär fest verankert. Entdeckt wurde es 1939 in Milch und in den 1960er-Jahren erstmals isoliert. Seitdem wird intensiv an Lactoferrin geforscht. Aus dem Namen lässt sich bereits auf Herkunft (Lacto = Milch) und Eigenschaften (Ferrin = Eisen) schließen. Als Teil des körpereigenen Immunsystems und Transporteiweiß für Eisen steht Lactoferrin im zentralen Fokus für Wissenschaft und Forschung, mit dem Ziel, anwendungsspezifische Applikationen für Prophylaxe und Therapie zu entwickeln. Aufgrund der roten Färbung durch Eisen wird es auch als „Red protein“ bezeichnet.[1]

### Einleitung

Der größte aktuelle Trend in der Wissenschaft ist das menschliche Mikrobiom. Die Zusammensetzung unseres Mikrobioms ist ebenso einzigartig wie unser Fingerabdruck; Es beherbergt insgesamt durchschnittlich 38 Billionen Bakterienzellen, von denen circa 97% in unserem Dickdarm leben. Die Meinung, dass es fast keine Krankheiten ohne die Beteiligung eines gestörten Mikrobioms gibt, wird immer mehr

Akzeptiert und verbreitet. Genau in diesem Zusammenhang spielt Lactoferrin eine bedeutende Schlüsselrolle. Es ist eine der wertvollsten Substanzen, die der menschliche Körper produzieren kann. Ob als natürliches Antioxidans oder als optimale Unterstützung für unser Immunsystem – Lactoferrin begünstigt ein gesundes Mikrobiom in jedem Fall. [2]

### Das menschliche Supersystem

Der Großteil der Zellen in und auf uns besteht aus Bakterien, aber auch aus Eukaryonten, Archaeen und Viren. Immer deutlicher wird, dass wir nicht nur als bloßer Wirt für diese Organismen dienen, sondern dass unser Mikrobiom eine integrale Komponente unserer individuellen Existenz darstellt. Erst in symbiotischer Gemeinschaft mit diesen Mikroorganismen sind wir vollständig und lebensfähig.

Wissenschaftler sind heute überzeugt, dass ein gestörtes Gleichgewicht zwischen unseren mikrobischen „Freunden“ und potenziellen Krankheitserregern eine zentrale Ursache für zahlreiche Erkrankungen darstellt. [3]

Medikamente wie Antibiotika eliminieren jedoch nicht nur pathogene Mikroben, sondern ebenso nützliche Symbionten. Erschwerend kommt hinzu, dass sich krankheitserregende Mikroorganismen in vielen Fällen

nach einer Antibiotikabehandlung teilweise schneller regenerieren als die symbiotischen Bakterien. Die negativen Folgen dieses Ungleichgewichts sind jedem Therapeuten und Mediziner bekannt – ein gestörtes Mikrobiom als Nebenwirkung von Antibiotika kann weitreichende gesundheitliche Konsequenzen haben.

Idealerweise werden Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten gezielt bekämpft und gleichzeitig das Wachstum nützlicher Mikroorganismen gefördert.

Genau an diesem Punkt rückt Lactoferrin näher in den Fokus der modernen Medizin. Lactoferrin ist ein essenzieller Bestandteil des angeborenen körpereigenen Immunsystems und zählt zu den faszinierendsten Molekülen des menschlichen Körpers. Die erste bedeutende Immununterstützung erhält ein Neugeborenes durch die Muttermilch, die es so lange schützt, bis sein eigenes Immunsystem vollständig ausgereift ist.

Ursprünglich als eisenbindendes Molekül mit bakteriostatischen Eigenschaften beschrieben, gilt Lactoferrin heute als ein hochkomplexes, multifunktionelles Protein. In vitro- und in vivo-Studien belegen seine vielseitigen protektiven Effekte eine direkte antimikrobielle Aktivität gegen Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten sowie entzündungshemmende und antikanzerogene Eigenschaften.

Während die Eisenbindung eine Schlüsselrolle für viele biologische Funktionen von Lactoferrin spielt, beruhen weitere Aktivitäten dieses Moleküls auf seiner Interaktion mit zellulären und molekularen Strukturen – sowohl des Wirts als auch der Pathogene. [4]

## Wissenschaftliche Zusammenfassung zu Lactoferrin

### Was ist Lactoferrin?

Lactoferrin ist ein Glykoprotein, bestehend aus ca. 690 Aminosäuren, welches ursprünglich aus Milch isoliert wurde. Während sich das meiste Plasma-Lactoferrin aus neutrophilen Granulozyten ableitet, gibt es Hinweise darauf, dass es auch von anderen Zelltypen produziert wird. In Körperflüssigkeiten liegt Lactoferrin in drei verschiedenen Formen vor: der eisenfreien (Apo-Lactoferrin), der monoferrischen (mit einem gebundenen Eisenion) und der diferrischen Form (mit zwei Eisenionen). Bislang wurden drei Isoformen von Lactoferrin identifiziert: zwei mit Ribonuklease-Aktivität (Lactoferrin-Beta und Lactoferrin-Gamma) sowie eine ohne diese enzymatische Funktion (Lactoferrin-Alpha). Rezeptoren für Lactoferrin sind auf verschiedenen Zelltypen nachgewiesen worden, darunter auf Darmgewebe, Monozyten/Makrophagen, Neutrophilen, Lymphozyten und Blutplättchen sowie auf Bakterien. [5]

### Quellen von Lactoferrin

Lactoferrin wird in kleinen Mengen durch den Körper selbst produziert, in höchsten Konzentrationen in der Muttermilch (2–4 g/l), um das Neugeborene zu schützen. Neben der Muttermilch findet sich Lactoferrin in weiteren Körperflüssigkeiten wie Speichel, Tränen, Sperma und verschiedenen Schleimhäuten (maximal 50–100 g/l). Auch in den Granulozyten, einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen, ist es enthalten und wird bei Infektionen freigesetzt, wodurch der Lactoferrinspiegel im Blut steigt.

Darüber hinaus kommt Lactoferrin in geringen Mengen auch in Kuhmilch vor – Die Hauptquelle für körperfremdes Lactoferrin. Die Konzentration in Kuhmilch ist zwar niedriger als in menschlicher Milch (etwa 0,2 g/l), jedoch kann das Protein durch moderne Extraktionsverfahren in hoher Reinheit gewonnen werden. [6]

Lactoferrin aus Kuhmilch ist einzigartig, da es eine nahezu identische strukturelle Ähnlichkeit mit menschlichem Lactoferrin aufweist. Diese Homologie zeigt sich sowohl im Abgleich der Aminosäuresequenz als auch in den zahlreichen biologischen Funktionen. Aufgrund dieser Ähnlichkeit kann bovines Lactoferrin effektiv in Baby- und Säuglingsnahrung, sowie als Nahrungsergänzungsmittel genutzt werden, um das Immunsystem zu unterstützen und antimikrobielle Effekte zu erzielen. [7]

Neben Muttermilch und Kuhmilch stellt Colostrum – die Erstmilch von Säugetieren – eine besonders reichhaltige

Quelle für Lactoferrin dar. Colostrum enthält eine deutlich höhere Konzentration (6–8 g/l) dieses Proteins als spätere Milchstadien und dient der Immunabwehr und der Entwicklung des Darms bei Neugeborenen. [8]

### Stabilität und Einfluss des pH-Wertes

Ein hoher pH-Wert im Dünndarm (ca. 6–7) begünstigt die Stabilität und die effektive Absorption von Lactoferrin. Hier wird es durch spezielle Rezeptoren (z. B. Lactoferrinrezeptoren LRP-1 oder Integrin  $\alpha\beta3$ ) in die Darmzellen aufgenommen. Besonders im Ileum scheint dieser Prozess am aktivsten zu sein. Ein Teil des aufgenommenen Lactoferrins gelangt in intakter Form in den Blutkreislauf, während ein anderer Teil in kleinere Peptide gespalten wird, wie das immunmodulierende Lactoferricin

Lactoferrin ist empfindlich gegenüber sauren Bedingungen, wie sie im Magen herrschen. Der niedrige pH-Wert (ca. 1,5 bis 3,5) kann das Protein teilweise denaturieren und enzymatisch abbauen. Allerdings zeigt humanes Lactoferrin eine gewisse Resistenz gegenüber der Magensäure, insbesondere in seiner eisenbeladenen Form (Holo-Lactoferrin). Zudem kann die Interaktion mit anderen Proteinen oder Nährstoffen den Abbau verlangsamen. [9]

### Wechselwirkungen mit anderen Nährstoffen

Lactoferrin beeinflusst und wird beeinflusst von verschiedenen Mikronährstoffen:

**Eisen:** Als eisenbindendes Protein spielt Lactoferrin eine zentrale Rolle bei der Eisenaufnahme. Es kann Eisen vor der Fenton-Reaktion schützen und die Resorption durch den Darm verbessern. Studien zeigen, dass Lactoferrin besser bioverfügbares Eisen liefert als klassische Eisensalze wie Eisen(II)-sulfat.

**Calcium:** Untersuchungen deuten darauf hin, dass Lactoferrin auch die Absorption von Calcium positiv beeinflussen kann, möglicherweise durch eine indirekte Interaktion mit Darmzellen, die zur verstärkten Expression von Calciumtransporter-Proteinen führt.

**Zink und Kupfer:** Da Lactoferrin auch andere zweiwertige Kationen binden kann, kann es die Verfügbarkeit von Zink oder Kupfer im Darm beeinflussen. Dabei kann es je nach Konzentration entweder die Aufnahme fördern oder durch kompetitive Bindung hemmen.

## Wissenschaftliche Zusammenfassung zu Lactoferrin

**Probiotika:** Lactoferrin kann das Wachstum nützlicher Darmbakterien wie Bifidobacterium und Lactobacillus fördern. Gleichzeitig kann es pathogene Bakterien hemmen, indem es ihnen Eisen entzieht, das für deren Vermehrung essenziell ist.

### Synergie mit anderen Nährstoffen

Lactoferrin ist ein bemerkenswert vielseitiges Protein, das für seine Fähigkeit bekannt ist, mit einer Vielzahl anderer Makromoleküle zu interagieren. Besonders auffällig ist seine Affinität zu verschiedenen Milchproteinen wie Immunglobulin A (IgA), Casein, sekretorischen Komponenten, Albumin, Lysozym und  $\beta$ -Lactoglobulin. Diese Eigenschaft unterstreicht seine zentrale Rolle in der Immunabwehr und im Nährstofftransport innerhalb der Milch.

Interessanterweise kann Lactoferrin auch an DNA binden – ein Hinweis darauf, dass es möglicherweise eine tiefere biologische Funktion über seine bekannten immunmodulatorischen und antimikrobiellen Eigenschaften hinaus besitzt. Studien haben zudem gezeigt, dass in der menschlichen Milch verschiedene Formen von Lactoferrin existieren, von denen einige eine ribonukleaseartige Aktivität aufweisen. Diese Aktivität könnte auf eine Wechselwirkung zwischen Lactoferrin und Milch-Ribonuklease zurückzuführen sein.

Auch in der Kuhmilch wurde eine solche Interaktion beobachtet. Bovine Milch-Ribonuklease ist, ähnlich wie Lysozym, ein kleines, basisches Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 13.600 Dalton. Vergleichbare ribonukleaseartige Aktivität konnte in menschlicher Milch mit einem Molekül dieser Größe in Verbindung gebracht werden.

Dies deutet darauf hin, dass Lactoferrin möglicherweise an der Regulation von RNA oder anderen zellulären Prozessen beteiligt sein könnte.

Obwohl diese umfangreichen Eigenschaften von Lactoferrin bereits vielfach dokumentiert wurde, bleibt die abschließend biologische Funktion seiner starken Bindungsneigung an Proteine und andere Moleküle bislang ungeklärt. Aktuell wird daran geforscht, welche spezifischen Vorteile diese Wechselwirkungen für das Immunsystem, die Verdauung, oder sogar die Zellkommunikation haben. [12]

## Antibakterielle Funktionen

Lactoferrin zeigt starke antibakterielle Eigenschaften, sowohl bakteriostatische, als auch bakterizide. Die bakteriostatische Aktivität ist hauptsächlich auf die Fähigkeit, Eisen zu binden, beziehungsweise zu entziehen zurückzuführen, wodurch eine Eisen-defiziente Umgebung entsteht. Dies begrenzt vor allem das mikrobielle Wachstum, weil Eisen hierbei den notwendigen und limitierenden Co-Faktor darstellt. Zudem zeigt Lactoferrin auch bakterizide Aktivität und tötet Mikroorganismen durch direkte Interaktion mit der Zelloberfläche ab. [11] Lactoferrin bindet an die Mikroorganismen und löst Lipopolysaccharid (LPS) aus der äußeren Membran, was in Folge zu einer Permeabilisierung der Zellwand und der zytoplasmatischen Membran führt. Beispiele hierfür aus in vitro und in vivo Studien sind: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* sp., *Helicobacter* sp., *Streptococcus* sp., *Escherichia coli*, *Salmonella* sp., *Shigella dysenteriae*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus* sp., *Proteus vulgaris*, *Clostridium* sp., *Legionella pneumoniae*, *Shigella*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *Micrococcus* sp., *Vibrio* sp..

Lactoferrin kann auch die Infektion der Zellen durch Bakterien verhindern, indem es die Anheftung dieser verhindert und ist daher in allen Stadien einer Infektion aktiv. In Humanstudien konnte gezeigt werden, dass Lactoferrin *Helicobacter pylori* im Darm hemmen kann. Allein die Gabe von 200 mg Lactoferrin konnte die Wirksamkeit der Triple-Therapie gegen *Helicobacter pylori* deutlich verstärken. Dies deutet darauf hin, dass es einen synergistischen Effekt mit nahezu allen Antibiotika geben könnte. [13]

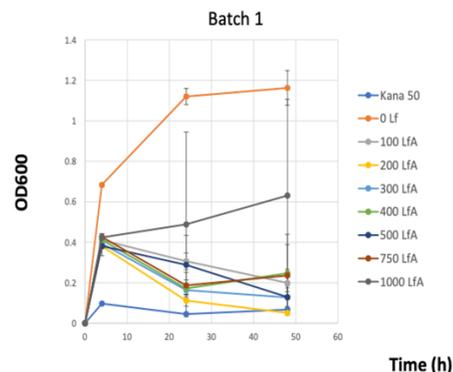


Abb.1.: Inaktivierung von *E. coli* durch Lactoferrin (Technical university of munich; Chair of Food and Bioprocess Engineering)

### Anti-Biofilm Aktivität – Mechanismen der Biofilmauflösung

Bakterielle Biofilme sind widerstandsfähige Konglomerate von Mikroorganismen, die sich durch eine protektive extrazelluläre Matrix aus Polysacchariden, Proteinen und DNA gegen äußere Angriffe abschirmen. Diese Strukturen machen Infektionen besonders therapieresistent, da sie sowohl mechanisch als auch chemisch schwer zu durchdringen sind. [14] Während viele antibakterielle Substanzen einzelne Bakterien abtöten können, bleibt die Auflösung eines Biofilms eine große Herausforderung. Lactoferrin hat sich als eine der wenigen natürlichen Substanzen erwiesen, die aktiv zur Zerstörung von Biofilmen beitragen können. Dies geschieht durch mehrere Mechanismen:

#### Störung der Biofilmbildung

Lactoferrin beeinflusst die frühe Phase der Biofilmentwicklung, indem es das bakterielle Eisenmanagement stört. Viele pathogene Bakterien benötigen Eisen für ihr Wachstum und die Bildung von Biofilmen. Da Lactoferrin Eisen effizient bindet, entzieht es den Bakterien diesen essenziellen Nährstoff und verhindert so das Wachstum und die Verfestigung des Biofilms.

#### Zerstörung der Biofilmstruktur durch Chelation von Ionen

Die extrazelluläre Matrix von Biofilmen wird durch metallische Kationen wie Eisen, Calcium und Magnesium stabilisiert. Lactoferrin kann diese Kationen binden und so die strukturelle Integrität des Biofilms schwächen. Dadurch wird der Biofilm poröser und anfälliger für das Immunsystem oder andere antimikrobielle Substanzen.

#### Induktion bakterieller Motilität zur Biofilm-Dissoziation

Studien zeigen, dass Lactoferrin die bakterielle Bewegung anregt, indem es eine "Fluchtreaktion" der Mikroorganismen aus dem Biofilm hervorruft. Dieser Mechanismus ist besonders bei *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen worden. Lactoferrin verhindert so die Adhäsion von Bakterien an Oberflächen und destabilisiert bestehende Biofilme.

#### Synergie mit antimikrobiellen Substanzen

Während herkömmliche Antibiotika oft Schwierigkeiten haben, tief in einen Biofilm einzudringen, kann Lactoferrin durch seine matrixauflösende Wirkung die Durchlässigkeit des Biofilms erhöhen. Dies verstärkt die Wirksamkeit von Antibiotika und ermöglicht eine gezieltere Bekämpfung resistenter Bakterien.

### Direkte bakterizide Wirkung

Neben der Biofilmauflösung besitzt Lactoferrin eine direkte antibakterielle Wirkung. Das Protein kann durch seine positiv geladenen Bereiche an die bakteriellen Zellmembranen binden und deren Permeabilität erhöhen, was letztlich zum Zelltod führt. Zusätzlich wirkt Lactoferrin über sein Spaltprodukt Lactoferricin, das ebenfalls eine starke antimikrobielle Aktivität zeigt.

Die Fähigkeit von Lactoferrin, Biofilme gezielt zu destabilisieren und aufzulösen, macht es besonders interessant für den Einsatz in der Therapie chronischer Infektionen, bei denen Biofilme eine Rolle spielen – darunter Atemwegsinfektionen durch *Pseudomonas aeruginosa*, orale Erkrankungen wie Parodontitis oder Infektionen mit *Haemophilus influenzae*.

Seine einzigartige Wirkweise als Eisen-Chelator, Biofilm-Disruptor und bakteriostatisches Protein positioniert Lactoferrin als potenziellen Schlüsselakteur in der Bekämpfung biofilmassoziierter Erkrankungen – sowohl als eigenständige Therapie als auch in Kombination mit Antibiotika zur Steigerung der Behandlungswirkung. [15, 16]

### Probiotische Aktivität

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Lactoferrin ein breites Spektrum an antimikrobieller Aktivität gegen potentielle Pathogene aufweist, andererseits aber die Wachstumsrate (40-200%) von nützlichen Bakterien wie *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. lactis*, *B. infantis*, *Lactobacillus reuteri*, *L. rhamnosus* und *L. coryniformis* erhöht. Folglich ist die Aktivität von Lactoferrin in Bezug auf symbiotische Bakterien von unterstützender Art.

Diese Eigenschaft von Lactoferrin, als eine Art selektives Antibiotikum wirkend, könnte als die wahre evolutionäre Lösung gegen bakterielle Invasion betrachtet werden. [17]

## Wissenschaftliche Zusammenfassung zu Lactoferrin

Probiotic strains	Lactoferrin (%)	Lactoferrin NFQ (%)
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	142	210
<i>Bifidobacterium infantis</i>	150	225
<i>Bifidobacterium longum</i>	148	205
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	132	189
<i>Lactobacillus brevis</i>	155	196
<i>Lactobacillus casei</i>	129	203
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	152	233
<i>Lactobacillus helveticus</i>	148	220
<i>Lactobacillus plantarum</i>	171	200
<i>Lactobacillus reuteri</i>	167	201
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	131	204
<i>Lactobacillus lactis</i>	120	186
<i>Strep. Thermophilus</i>	116	192

Control LAB inoculum = 100%

Erhöhtes Wachstum von nützlichen Bakterien in %, Vergleich von Lactoferrin (Standard) und gereinigtem Lactoferrin.

### Antivirale Aktivität

In vitro und in vivo Studien an Menschen zeigen eine starke antivirale Aktivität von Lactoferrin gegen unbehüllte und behüllte DNA- und RNA-Viren, insbesondere Hepatitis, Rotavirus, Herpes und HIV). Lactoferrin wirkt sowohl in der akuten Phase der Infektion, indem es den Eintritt des Virus in die Zelle hemmt, als auch wenn das Virus bereits in die Zelle eingedrungen ist. [18] Lactoferrin bindet hierfür an die Glycosaminoglycane und die Integrine des Virus, sowie an die zellulären Rezeptoren des Wirts und des Virus. Lactoferrin zeigt eine synergistische Wirkung in Kombination mit antiviralen Medikamenten wie Zidovudin (HIV-1), Cidofovir (Cytomegalovirus), Acyclovir (Herpes simplex Typ 1 und 2) sowie Interferon und Ribavirin (Hepatitis C-Virus). [19]

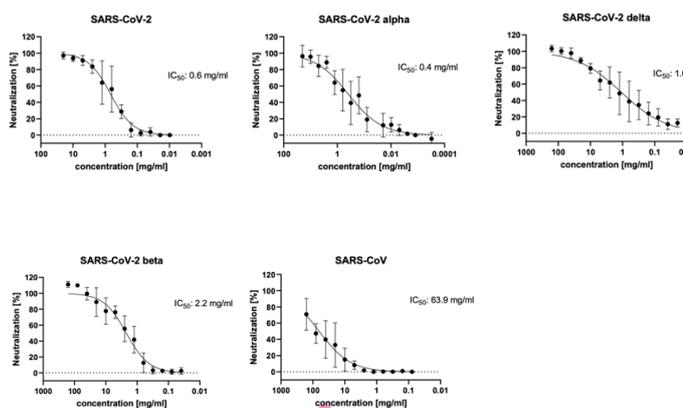


Abb.2.: Neutralisierung verschiedener Corona Viren (Technical University of Munich Virology)

### Antimykotische Aktivität

Lactoferrin wirkt gegen Pilzinfektionen, insbesondere gegen *Candida*-Arten, indem es Eisen entzieht und die Zellmembran durchlässiger macht. Studien belegen, dass eine orale Behandlung mit Lactoferrin die Erregerlast bei oraler Candidiasis reduziert und die Heilung fördert. Neben der direkten Pathogenabwehr spielt auch die Eisenbindung eine Schlüsselrolle: Neutrophiles Apo-Lactoferrin unterstützt die Immunabwehr gegen *Aspergillus fumigatus*. Zudem zeigt Lactoferrin eine wirksame Bekämpfung von Hautpilzen wie *Trichophyton mentagrophytes* bei Tinea-Infektionen. [20]

### Antiparasitäre Aktivität

Lactoferrin kann Parasiten direkt angreifen oder deren Wachstum hemmen. Es zeigt eine starke amöbicide Wirkung gegen *Entamoeba histolytica*, indem es sich an die Zellmembran bindet und diese schädigt. Auch bei *Toxoplasma gondii* wurde eine hemmende Wirkung festgestellt, indem Lactoferrin dessen Wachstum innerhalb von Wirtszellen verlangsamt. Bei blutparasitären Infektionen durch *Babesia caballi* konnte Apo-Lactoferrin die Erregerlast reduzieren, während andere Formen von Lactoferrin keine Wirkung zeigten. Bei *Babesia equi* blieb Lactoferrin wirkungslos. [21]

### Antioxidative Aktivität

Oxidativer Stress und Schäden durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) spielen eine zentrale Rolle bei vielen Krankheiten. Eine Schlüsselfunktion übernimmt die eisenkatalysierte Haber-Weiss-Reaktion, bei der Superoxid ( $O_2^-$ ) und Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) in das hochreaktive Hydroxylradikal ( $\bullet OH$ ) umgewandelt werden. Dies führt zu erheblichen Gewebeschäden. Lactoferrin wirkt als starkes Antioxidans, indem es freies Eisen bindet und so die Fenton-Reaktion hemmt, wodurch die Bildung hochreaktiver Radikale verhindert wird. Zudem reduziert es die Aktivierung von Makrophagen durch die Bindung von Endotoxinen an den CD14-Rezeptor, wodurch die Freisetzung von ROS verringert wird. Neben seinen antioxidativen und antiinflammatorischen Eigenschaften reguliert Lactoferrin den Eisenstoffwechsel und schützt so vor eiseninduziertem oxidativem Stress. Dadurch trägt es wesentlich zum Zellschutz und zur Entzündungshemmung bei. [22]

## Wissenschaftliche Zusammenfassung zu Lactoferrin

### Antiallergische Effekte

Antiallergische Effekte können mittels zweier Mechanismen erfolgen: über Antioxidation oder durch Hemmung von Entzündung und Zytokinen wie TNF-alpha, IL-1 beta, IL-6 und IL-8. In vitro Studien zeigten eine hemmende Wirkung von Lactoferrin in Bezug auf Histamin, welches von Mastzellen nach Ig-E-Stimulation produziert wurde. So kann man Lactoferrin wissenschaftlich untermauert als wahren Regulator des Immunsystems bezeichnen [23]

### Dosierung

Studien an Menschen haben gezeigt, dass selbst eine geringe Dosis von Lactoferrin (40, 100 oder 200 mg / Tag) immunmodulatorische und eisenregulierende Effekte bei gesunden Personen hat. Die Tatsache, dass Neugeborene bis zu mehreren Gramm pro Tag durch die Muttermilch erhalten, indiziert, dass es keine obere Grenze für orales Lactoferrin geben kann. Um direkt selbst zu erleben wie Lactoferrin wirkt, kann es auch als erste Hilfe bei Schnitten und Kratzern, Infektionen wie Herpes oder sogar Zahnplaque verwendet werden.

Indikation	Menge (Minimum pro Tag)	Erklärung
Darmregeneration	300mg	Regulierung der Mund- und Darmflora
Prävention/ Behandlung v. akuten, chronischen u. rezidivierenden Infektionskrankheiten	Präventiv: 150mg Akut: 800mg	Hemmt bakterielle/ virale Infektionen; wirkt präventiv bei geschwächtem Immunsystem (ergänzende Behandlung bei Magengeschwüren, Laryngitis, Atemwegsinfektionen, Influenza, Hautinfektionen, HIV, Hepatitis)
Verbesserung der Immunabwehr bei älteren Menschen	150mg	Lactoferrin Synthese im Alter reduziert
Verbesserung der Eisenwerte / Eisenhomöostase	100mg	Erhöhung des Hämoglobins und gesamten Serum Eisens, Präventive Effekte auf Anämien
Allergien	300mg	Hemmung entzündlicher Substanzen
Krebs	600mg	Verbesserung der Zytotoxizität natürlicher Killerzellen; Aktivierung von Immunzellen, Hemmung der Proliferation von Krebszellen, Hemmung von VEGF; Präventive antioxidative Fähigkeit

Es ist jedoch anzumerken, dass hohe Dosen von ungereinigtem Lactoferrin mit hohen Mengen an bereits angeheftetem Lipopolysaccharid (LPS) einhergehen, welche das Immunsystem aktivieren und zu einer signifikanten Entzündungsreaktion führen kann. Lactoferrin mit angeheftetem LPS würde folglich das Immunsystem entsprechend einer Infektion aktivieren, via des Gefahren erkennenden Toll-like Rezeptors 4 (TLR4), obwohl keine tatsächliche Infektion vorhanden ist. Lactoferrin ist in der Lage das Immunsystem, wenn nötig, über NF-kappa-B-inducing kinase (NIK) zu aktivieren. Dies unterscheidet sich von der Aktivierung des Immunsystems über LPS aus Bakterien, mit denen ungereinigtes Lactoferrin stark verschmutzt sein kann. Gereinigtes Lactoferrin aktiviert das Immunsystem nur kontrolliert, wenn es denn nötig ist. Diese Erkenntnisse

machen es notwendig, über die Reinheit von Lactoferrin zu sprechen. [25]

### Immunregulation – Rolle bei Infektionskrankheiten

Lactoferrin kann fast alle Hauptkomponenten des Immunsystems durch verschiedene Mechanismen entweder aktivieren oder abschwächen. Eine akute Immunantwort kann durch Regulierung der Reifung, Migration und Sekretion von Zytokinen und Chemokinen gesteuert werden. Lactoferrin ist auch beteiligt an der Bindung von Neutrophilen und Monozyten an Mikroorganismen, sowie an der Aktivierung ihrer phagozytischen Aktivität und ROS-Produktion. [26] Auch Substanzen, die ihrerseits Makrophagen aktivieren, können durch Lactoferrin reguliert werden. Lactoferrin stimuliert zudem die zytotoxische Aktivität von natürlichen Killerzellen, ebenso ein wichtiges Ziel bei der Krebstherapie. Eine der interessantesten Fähigkeiten von Lactoferrin aber ist die Regulierung der Reifung und Differenzierung von T-Zellen und damit des Th1/Th2-Zytokin-Gleichgewichtes. Durch die antimikrobiellen Aktivitäten zeigt Lactoferrin starke entzündungshemmende und protektive Funktionen. Darüber hinaus ist Lactoferrin in der Lage, diese Mechanismen über mehrere Wege zu aktivieren. [27]

### Peptidhormon Heparin und die Eisenhomöostase

In der Regel werden täglich etwa 15–20 mg Eisen mit der Nahrung aufgenommen und davon 1–2 mg resorbiert. Dabei laufen die Aufnahme, der Transport und die Regulation des Eisens nach ganz speziellen Gesetzen ab. Im Gegensatz zu anderen Mineralien wie z. B. Natrium und Kalzium kann Eisen nicht aktiv ausgeschieden werden. Der menschliche Organismus versucht pathologische Prozesse zu bekämpfen, indem er das lebenswichtige Eisen entzieht. [28] Die Schlüsselrolle nimmt das Heparin ein. Heparin ist ein Peptid, das aus 25 Aminosäuren besteht und unter Einfluss von proinflammatorischen Zytokinen ausgeschüttet wird. Heparin spielt eine zentrale Rolle bei der Eisenaufnahme. Durch die Herabregulierung des DMT-1 reduziert es einerseits die Eisenaufnahme in den Enterozyten und bremst durch Degradation von Ferroprotein 1 die Eisenfreisetzung der Enterozyten ins Blut. Andererseits werden die Transferrinrezeptoren (TfR1 und TfR2), das Hereditäre-Hämochromatose-Protein (HFE) und Hemojuvelin durch die Produktion und Freisetzung von Heparin reduziert. Proinflammatorische Zytokine wie (IL-6), Tumornekrosefaktor alpha (TNFa) und IL-1 stellen einen wichtigen Stimulus für die gesteigerte Produktion von Heparin dar. In Situationen eines Eisenmangels, einer

## Wissenschaftliche Zusammenfassung zu Lactoferrin

Anämie oder Hypoxie wird die Hpcidinproduktion in der Leber verringert. [29] Daraus resultiert in der Folge eine erhöhte Eisenaufnahme in den Enterozyten. Durch die Expression DMT-1, DCYTB, Hephästin und Ferroprotein 1 in den Enterozyten folgt eine höhere Resorption von Eisen. Ist Eisen daher in hohen Konzentrationen vorhanden, steigt die Gefahr der Bildung freier Radikale, welche Proteine, Lipide und Nukleinsäuren schädigen. Umgekehrt können Infektionen und Entzündungen die Eisenhomöostase verändern, da bakterielle Krankheitserreger lebenswichtige Metalle wie Eisen für Fortpflanzung und Wachstum benötigen. Um den bakteriellen Eindringlingen den Zugang zu kritischen Nährstoffen bei einer Infektion zu verwehren, wendet der menschliche Organismus eine Vielzahl von Taktiken an. Einer dieser Mechanismen, um Eisen von bakteriellen Krankheitserregern fernzuhalten ist die antioxidative Wirkung von Lactoferrin. Lactoferrin gehört zur Familie der Transferrinproteine und ist multifunktionell an der Regulation des freien Eisenspiegels beteiligt. Es konnte gezeigt werden, dass Lactoferrin zur Behandlung einer Eisenmangelanämie sicherer und effektiver ist als eine reine Supplementierung von Eisen selbst. Lactoferrin wirkt gesundheitsfördernd, indem es einerseits die proinflammatorische Zytokinsynthese hemmt und andererseits antimikrobiell wirksam ist. Durch die bakteriostatische Wirkung kommt es zu einer verminderten Zytokinausschüttung, was in der Folge die Mobilisierung und Sekretion von Hpcidin schont. In einem Review von 2018 zeigte sich eindrucksvoll, dass schwangere Frauen, die 30 Tage lang 200 mg Lactoferrin supplementierten, einen signifikanten Anstieg des Hämoglobins (von  $7,8 \pm 1,3$  auf  $11,7 \pm 0,8$  g/dl) sowie einen deutlichen Rückgang von IL-6 (von  $25 \pm 8$  auf  $6 \pm 3$  pg/ml) aufwiesen. In dieser Studie zeigte sich auch, dass eine Lactoferrinsupplementation eine Alternative zu einer oralen Eisenaufnahme ist und klinisch bessere Ergebnisse aufwies. [30-32]]

## Förderung der Wundheilung

Lactoferrin unterstützt die Wundheilung, indem es die Proliferation und Migration von Fibroblasten und Keratinozyten stimuliert. Diese Zellen sind essenziell für die Bildung von Granulationsgewebe und die Reepithelialisierung. Zudem fördert Lactoferrin die Synthese von extrazellulären Matrixkomponenten wie Kollagen und Hyaluronsäure, was die strukturelle Integrität des Gewebes verbessert. In vitro-Studien haben gezeigt, dass Lactoferrin die Kontraktion von Kollagengelen durch Fibroblasten fördert, was auf eine beschleunigte Wundkontraktion hindeutet [33]

## Qualität von Lactoferrin

Die Ergebnisse wissenschaftlicher Studien zu Lactoferrin können je nach Herkunft des Proteins, beispielsweise aus Kuhmilch oder anderen Spezies, unterschiedlich ausfallen. Zudem beeinflussen die Art der Untersuchung – ob in vitro oder in vivo – sowie die Wahl der Testmodelle, sei es in tierischen oder menschlichen Organismen, die Resultate erheblich. Ein oft übersehener, aber entscheidender Faktor ist die Reinheit des Lactoferrins. Verunreinigungen wie Proteasen, Angiogenin, Endotoxine und insbesondere bakterielle Lipopolysaccharide (LPS) können die biologische Aktivität von Lactoferrin stark beeinträchtigen. [34] Da Milch natürlicherweise Mikroorganismen enthält und Lactoferrin eine Rolle bei deren Bindung spielt, sind viele seiner Molekül-Bindungsstellen bereits mit LPS besetzt, was seine Funktion einschränken kann. [35]

## Der Extraktionsprozess – zentral für hohe Qualität

Um ein hochwertiges Lactoferrin als Rohstoff zu erhalten, wird dieser in unserer modernen Produktionsanlage mittels eines zweistufigen Prozesses extrahiert und aufgereinigt. Der komplexe und aufwendige Prozess zur Gewinnung von Lactoferrin aus Kuhmilch bzw. Molke beginnt mit der Extraktion. Dabei wird das Lactoferrin selektiv aus seiner Vorstufe, dem Laktenin aufkonzentriert. Durch die selektive Vorkonzentrierung ist es in der anschließenden Purifizierung möglich, den Prozess exakt zu steuern und eine sehr hohe Reinheit zu erzielen. Beim Purifizierungsprozess wird das Laktenin mittels Ionenaustauschchromatographie gebunden und über ein mehrstufiges Puffersysteme gezielt von den Verunreinigungen getrennt. Nach der Purifizierung folgt die Trocknung mittels Niedrigtemperatur-Sprühtrocknung oder schonender Gefriertrocknung, sodass die Intaktheit des Proteins bewahrt wird. Über die Wahl und Steuerung des Trocknungsverfahrens lässt sich die Partikelgröße gezielt beeinflussen, welches für unterschiedliche Applikationen notwendig ist. [36]



Abb.3.: Produktionsprozess der Mercurius Production GmbH

### Warum ist ein hoher Reinheitsgrad so essentiell ?

Die Reinheit von Lactoferrin ist definiert durch das Verhältnis von Lactoferrin in Relation zu den übrigen Proteinen. Die Limitation hierbei ist, dass das Vorhandensein potenziell schädlicher, anhaftender Substanzen, beispielsweise Angiogenin oder Lipopolysaccharide hierbei nicht betrachtet wird. Die gezielte Steuerung von pH-Wert, Temperatur, Salzgehalt, Flussgeschwindigkeiten usw. ermöglicht die Beseitigung von Verunreinigungen durch unseren hochspezialisierten Purifizierungsprozess.

### Ausgangspunkt: Lactoferrin in therapeutischer Anwendung

Für eine therapeutische Anwendung ist die Abwesenheit von Verunreinigungen von größter Relevanz, da dies die Wirksamkeit direkt beeinflusst.

Konkreter wurde der Einfluss von Verunreinigungen, hier speziell von Lactoperoxidase, auf die Wirksamkeit bei der Heilung von Anämie in einer weiteren Untersuchung analysiert.

Lactoferrin hat die gleiche Molekülgröße wie Lactoperoxidase, weshalb beide nicht gut unterscheidbar in der SDS-PAGE sind. Somit ist Lactoperoxidase nicht gut als Verunreinigung zu erkennen, weshalb eine Analyse mittels Western-Blot durchgeführt wurde. Getestet wurden zwei Proben, ein hochreines Lactoferrin-Präparat sowie ein mit Lactoperoxidase verunreinigtes Präparat. Auch hier zeigte das Präparat mit Verunreinigung eine deutlich geringere Wirksamkeit. Die Wirksamkeit von Lactoferrin-haltigen Produkten zur Vorbeugung und Heilung von Bakterien-, Pilz- oder Virusinfektionen hängt von verschiedenen Merkmalen des Proteinpräparats ab, wie z. B. dem prozentualen Anteil an intaktem und aktivem Lactoferrin, dem Grad der Eisensättigung oder anderen Metallionen, der Ca(II)-Sequestrierung, den N-Glykosylierungs- und desialylierten Formen, dem Vorhandensein von verdauten Fragmenten und Verunreinigungen. Was die antiadhäsiven Aktivitäten betrifft, so ist die Wirksamkeit des Lactoferrins unabhängig von der Eisen- und Metallionensättigung, aber abhängig von der Integrität und der Abwesenheit ineffektiver Verdauungsfragmente. Schließlich variiert die Funktion des Lactoferrins bei der Modulation der Transkription proinflammatorischer Zytokin-Gene je nach der Fähigkeit der intakten Proteine, in den Zellkern einzudringen. Diese Eigenschaft ist auch ausschlaggebend für die Vorbeugung und Heilung von Eisen- und Entzündungskrankheiten. [37]

### Fazit

Lactoferrin ist ein multifunktionales Glykoprotein mit weitreichenden gesundheitlichen Vorteilen. Seine antibakteriellen, antiviralen, antimykotischen und antiparasitären Eigenschaften sowie seine immunmodulierenden und entzündungshemmenden Effekte machen es zu einem vielversprechenden Wirkstoff für Prävention und Therapie. Besonders relevant ist seine Rolle in der Eisenregulation, da es Eisen gezielt bindet, dem Körper bioverfügbar macht und gleichzeitig pathogenen Mikroorganismen entzieht. Zudem unterstützt es die Darmgesundheit, indem es das Wachstum nützlicher Bakterien fördert und das Mikrobiom stabilisiert.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist seine Fähigkeit, bakterielle Biofilme aufzulösen, was neue therapeutische Möglichkeiten in der Infektionsbekämpfung eröffnet – insbesondere im Kontext zunehmender Antibiotikaresistenzen. Die synergistische Wirkung mit anderen Wirkstoffen, darunter Antibiotika, antivirale Medikamente und Probiotika, unterstreicht sein Potenzial als integrativer Bestandteil moderner Therapien. Allerdings hängt die Wirksamkeit stark von der Reinheit des Lactoferrins ab, da Verunreinigungen wie Lipopolysaccharide (LPS) oder andere Milchproteine dessen biologische Aktivität beeinträchtigen können. Daher ist eine hochwertige Aufreinigung essenziell für den therapeutischen Einsatz.

Zusammenfassend bietet Lactoferrin durch seine einzigartigen Eigenschaften vielversprechende Anwendungsmöglichkeiten in der Medizin und Ernährung. Künftige Forschungen sollten sich darauf konzentrieren, seine Mechanismen weiter zu erforschen und gezielte Anwendungsstrategien zu entwickeln.

### Quellen

- 1) Barber MF, Kronenberg Z, Yandell M et al.: Antimicrobial Functions of Lactoferrin Promote Genetic Conflicts in Ancient Primates and Modern Humans. *PLoS genetics* 2016; 12: e1006063.
- 2) Groves ML: The Isolation of a Red Protein from Milk. *J. Am. Chem. Soc.* 1960; 82: 3345-3350.
- 3) Ward P. P., Paz E., Conneely O. M.: Multifunctional roles of lactoferrin: a critical overview. *Cellular and molecular life sciences : CMLS.* 2005; 62.
- 4) Lonnerdal B., Iyer S.: Lactoferrin: molecular structure and biological function. *Annual review of nutrition.* 1995; 15.
- 5) Levay, P. F., & Viljoen, M. (1995). Lactoferrin: a general review. *Haematologica*, 80(3) <https://www.orthoknowledge.eu/artikel/lactoferrin>
- 6) Spik G., Legrand D., Mazurier J., et al.: *Advances in Lactoferrin Research.* Springer US. 1998.
- 8) Müller, A., & Gündling, P. W. (2022). Die Bedeutung von Lactoferrin im Sport-am Beispiel von Amateurfußballern. *Erfahrungsheilkunde*, 7(01), 32-38.]
- 9) des Urogenitaltraktes, I. 2.1. 6.1 Definition und Vorkommen. *Lactoferrin-Supplementierung bei neonatalen Hundewelpen-Wirkung auf Immunsystem und Blutbild*, 32.
- 10) Mammen, M., Choi, S. K., & Whitesides, G. M. (1998). Polyvalente Wechselwirkungen in biologischen Systemen: Auswirkungen auf das Design und die Verwendung multivalenter Liganden und Inhibitoren. *Angewandte Chemie*, 110(20), 2908-2953.
- 11) Sanchez, L., Calvo, M., & Brock, J. H. (1992). Biological role of lactoferrin. *Archives of disease in childhood*, 67(5), 657.
- 12) Weinberg E. D.: Infection and iron metabolism. *Am J Clin Nutr.* 1977; 30.
- 13) Bullen J. J., Rogers H. J., Leigh L.: Iron-binding proteins in milk and resistance to *Escherichia coli* infection in infants. *British medical journal.* 1972; 1.
- 14) Zhang Q., Illing R., Hui C. K., et al.: Bacteria in sputum of stable severe asthma and increased airway wall thickness. *Respiratory Research.* 2012; 13 Tian H., Maddox I. S., Ferguson L. R., et al.: Influence of bovine lactoferrin on selected probiotic bacteria and intestinal pathogens. *Biometals*; 23. Wakabayashi H., Yamauchi K., Kobayashi T., et al.: Inhibitory Effects of Lactoferrin on Growth and Biofilm Formation of *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2009; 53.
- 15) Chen P. W., Ku Y. W., Chu F. Y.: Influence of bovine lactoferrin on the growth of selected probiotic bacteria under aerobic conditions. *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine.* 2014; 2
- 18) Gonzalez-Chavez S. A., Arevalo-Gallegos S., Rascon-Cruz Q.: Lactoferrin: structure, function and applications. *International journal of antimicrobial agents.* 2009; 33.
- 19) Jenssen H., Hancock R. E.: Antimicrobial properties of lactoferrin. *Biochimie.* 2009; 91.
- 20) Müller, F. M., Lyman, C. A., & Walsh, T. J. (1999). Antimicrobial peptides as potential new antifungals. *Mycoses*, 42, 77-82.
- 21) Levay, P. F., & Viljoen, M. (1995). Lactoferrin: a general review. *Haematologica*, 80(3), 252-267.
- 22) Britigan B. E., Serody J. S., Cohen M. S.: The role of lactoferrin as an anti-inflammatory molecule. *Advances in experimental medicine and biology.* 1994; 357.
- 23) Kruzel M. L., Bacsi A., Choudhury B., et al.: Lactoferrin decreases pollen antigen-induced allergic airway inflammation in a murine model of asthma. *Immunology.* 2006; 119.
- 24) Schmidt A.M., Mora R., Cao R., et al.: The endothelial cell binding site for advanced glycation end products consists of a complex: an integral membrane protein and a lactoferrin-like polypeptide. *The Journal of biological chemistry.* 1994; 269.
- 25) Zemankova N., Chlebova K., Matiasovic J., et al.: Bovine lactoferrin free of lipopolysaccharide can induce a proinflammatory response of macrophages. *BMC Veterinary Research.* 2016; 12.
- 26) La Rosa G. de, de Y, Tewary P., et al.: Lactoferrin acts as an alarmin to promote the recruitment and activation of antigen-presenting cells and antigen-specific immune responses. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950).* 2008; 180.
- 27) Zemankova N., Chlebova K., Matiasovic J. et al.: Bovine lactoferrin free of lipopolysaccharide can induce a proinflammatory response of macrophages. *BMC Veterinary Research.* 2016; 12.
- 28) Lee P, Peng H, Gelbart T. et al. E. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 1906-191
- 29) Gulec S, Anderson GJ, Collins JF. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G397-G409
- 30) Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood* 2006; 108: 3204-3209
- 31) Lepanto MS. Et al. Efficacy of Lactoferrin Oral Administration in the Treatment of Anemia and Anemia of Inflammation in Pregnant and Non-pregnant Women: An Interventional Study. *Front Immunol* 2018; 9: 2123
- 32) Paesano R., et al. Lactoferrin efficacy versus ferrous sulfate in curing iron disorders in pregnant and non-pregnant women. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010; 23: 577-587
- 33) Takayama Y, Aoki R. Roles of lactoferrin on skin wound healing. *Biochem Cell Biol.* 2012 Jun;90(3):497-503. Doi: 10.1139/o11-054. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22332789.
- 34) Perraudin J.-P.: Quality of Lactoferrin - LFNQ - 2<sup>nd</sup> generation. Beijing (China).
- 35) Lonnerdal B.: Biological effects of novel bovine milk fractions. Nestle Nutrition workshop series. Paediatric programme. 2011; 67. <https://mercurius-production.de>
- 37) Wakabayashi, H., Yamauchi, K., Abe, F. (2018). Quality control of commercial bovine lactoferrin. *Miometals*, 31, 313-319. <https://doi.org/10.1007/s10534-018-0098-2>
- 38) Paesano R., Berlutti F., Pietropaoli M., et al.: Lactoferrin efficacy versus ferrous sulfate in curing iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnant women. *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine.* 2010; 23.
- 39) Spik G., Legrand D., Mazurier J., et al.: *Advances in Lactoferrin Research.* Springer US. 1998.