

The functions of lactoferrine in the oral cavity

Spectre de acțiune ale lactoferinei la nivelul cavității orale

Sofia Iozon-Ene¹, Andrada Soancă², Alexandra Roman², Eموke Páll³, Andreea Ciurea², Diana Oneț²,
Alina Stanomir², Dora Maria Popescu⁴, Iulia Cristina Micu²

¹ Disciplina de Odontologie, Endodonție și Patologie Orală, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

² Disciplina de Parodontologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

³ Disciplina de Boli Infecțioase, Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară, Cluj-Napoca, România

⁴ Disciplina de Parodontologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova, România

ABSTRACT

Lactoferrin is a cationic glycoprotein found in different compartments of the body and secreted mostly by glandular epithelia and neutrophils. Although initially considered that its functions derive solely from its iron-binding capacity, further research demonstrated the pleiotropic nature of the glycoprotein. Thereby, lactoferrin fulfills various essential physiological functions based on its anti-infectious, immunomodulatory and antioxidative properties. In the oral cavity, lactoferrin is a central component of the local defense mechanisms, and based on its versatility, it can prevent the occurrence and progression of different local pathologies, including periodontitis. Microbiological and inflammatory periodontitis-induced modifications influence the local levels of secreted lactoferrin, the protein becoming a potential diagnosis biomarker of periodontal disease. Moreover, lactoferrin has a potential adjunctive therapeutic benefit in periodontal treatment, based on the interference of the biomolecule with local microorganisms, its anti-inflammatory and antioxidative activity. Additionally, the adverse effects of lactoferrin administration seem less evident as compared to other adjunctive agents. Thus, the present study aims to review the most important characteristics of lactoferrin in different oral pathologies, particularly in periodontitis.

Keywords: lactoferrin, periodontitis, antimicrobial activity, immunomodulation, oxidative stress

REZUMAT

Lactoferina este o proteină cationică glicozilată prezentă la nivelul diferitelor compartimente ale organismului și secretată în cea mai mare măsură de celulele epiteliale glandulare și de polimorfocelule neutrofile. Deși inițial s-a considerat că principalele funcții ale lactoferinei derivă din proprietatea sa de sechestrare a fierului, studiile ulterioare au demonstrat natura pleiotropică a glicoproteinei, exprimată chiar și independent de abilitatea sa de captare a fierului. Astfel, lactoferina prezintă o serie de activități fiziologice esențiale precum cea antiinfecțioasă, imunomodulatoare și antioxidativă. La nivelul cavității orale, lactoferina este o componentă esențială a sistemului de apărare locală, iar, datorită versatilității ei, aceasta poate preveni instalarea și progresia diferitelor patologii de la acest nivel, printre care și parodontita. Modificările microbiologice și inflamatorii caracteristice parodontitei determină variații ale nivelului de lactoferină secretată la nivel local, aceasta putând fi utilizată ca biomarker diagnostic parodontal. Impactul lactoferinei asupra unor componente din microbiota orală, activitatea sa antiinflamatorie și potențialul său de contracarare a stresului oxidativ indică potențialul terapeutic adjuvant al biomoleculei în cadrul terapiei parodontale. În plus, din punctul de vedere al efectelor adverse, administrarea lactoferinei implică riscuri mult mai scăzute decât alți agenți adjuvanți. Astfel, studiul de față face o trecere în revistă a celor mai importante caracteristici ale lactoferinei în contextul afecțiunilor orale și, mai ales, al parodontitei.

Cuvinte cheie: lactoferină, parodontită, activitate antimicrobiană, imunomodulare, stres oxidativ

Corresponding authors:

Alexandra Roman

E-mail: veve_alexandra@yahoo.com

Iulia Cristina Micu

E-mail: i.cristina.micu@gmail.com

Article History:

Received: 30 September 2021

Accepted: 10 October 2021

PROPRIETĂȚILE MORFOFUNCȚIONALE ALE LACTOFERINEI

Lactoferina este o proteină cationică glicozilată, constituită din 691 aminoacizi, cu o greutate moleculară de circa 80-kDa, care face parte din familia transferinelor (1-3). Proprietatea sa principală este de a regla homeostazia fierului la nivelul organismului, prin sechestrarea ionilor de Fe^{2+} și Fe^{3+} . Totuși, spre deosebire de transferine care transportă fierul prin sistemul circulator către țesuturi, lactoferina nu transferă fierul către celule (3-7).

Structura tridimensională a lactoferinei a fost definită cu precizie prin intermediul analizei cristalografice cu raze X, care a relevat o proteină globulară constituită din doi lobi omologi, lobul N și lobul C, conectați printr-un α -helix peptidic (1-3). Fiecare lob este format din două domenii (N1, N2 și C1, C2) care captează câte un ion feric și un anion carbonat (2). Sechestrarea fierului este un proces reversibil ca urmare a legăturii sinergistice pe care o stabilește cu anionii de bicarbonat (3,4). Lactoferina se regăsește în două stadii conformaționale, apolactoferina, forma fără fier cu conformație deschisă și hololactoferina, forma complet saturată cu ioni de fier și conformație închisă. Dintre cele două, forma mai stabilă și rezistentă față de activitatea proteazelor este cea saturată (2). De asemenea, există isoforme diferite, și anume lactoferina α , izoforma care leagă fierul, respectiv lactoferina β și lactoferina δ , ambele cu activitate ribonucleică, dar care nu leagă fierul (1).

La adulți, lactoferina este prezentă în secrețiile exocrine de la nivelul diferitelor zone mucozale ale organismului (6,8). Mai multe celule sunt responsabile de secreția lactoferinei, printre care unele celule ale sistemului imunitar înăscut și celulele epitelilor glandulare (6). De asemenea, sinteza lactoferinei apare inclusiv la nivel renal, iar o variantă diferită a glicoproteinei, λ -lactoferina, a fost identificată în țesuturile fetale, fără a se cunoaște însă cu exactitate activitatea ei (4). În funcție de diversele zone ale organismului, sinteza lactoferinei este reglată diferențial prin intermediul hormonilor și al unor factori de transcripție, specifici țesuturilor în cauză (3).

Cantitățile cele mai mari de lactoferină au fost detectate în colostru, cu o concentrație de aproximativ 8 mg/ml, spre deosebire de laptele matern, salivă, lichidul crevicular, secrețiile lacrimale, nazale, pancreatice, gastrointestinale, uterine, lichidul seminal ș.a., în care este prezentă în cantități exponențial mai reduse (2,3,6,9). De asemenea, lactoferina este exprimată de polimorfonucleare neutrofile (PMN), macrofage sau celulele microgliale, care eliberează biomolecula la nivelul regiunilor inflamate (5). Un număr de 10^6 neutrofile sintetizează circa 15 μ g de lactoferină (2). Lactoferina este o

proteină de fază acută identificată în concentrație crescută în procese infecțioase și/sau inflamatorii (de la 1 mg/L în condiții fiziologice până la 200 mg/l), consecutiv recrutării unui număr crescut de PMN (2,10) și a degranulării lor (3,6).

Această biomoleculă este multifuncțională, iar multe dintre activitățile biologice pe care le îndeplinește derivă din proprietatea sa de legare a fierului (3,6,11). Rolul său în reglarea concentrației de fier este esențial pentru organismul uman, având în vedere că acest element este indispensabil pentru desfășurarea diverselor funcții de importanță vitală. Deși fierul este implicat în transportul oxigenului, ciclul acidului tricarboxilic, metabolismul lipidic, reglarea genelor și sinteza acidului dezoxiribonucleic, iar depleția de fier poate avea efecte dramatice asupra organismului, excesul său este citotoxic, determinând injurii celulare severe (12). Pe de altă parte, lactoferina desfășoară o paletă mult mai largă de activități în organismul uman decât simpla reglare a concentrației de fier, iar o parte dintre acestea le exercită în mod independent de captarea fierului (2,4,13).

Lactoferina îndeplinește funcții antiinfecțioase (inclusiv antivirale și fungicide) (13,14), imunomodulatorii, antiinflamatorii, antioxidative sau chiar antitrombotice (15), modulează creșterea și diferențierea celulară și are efect anticarcinogenic direct asupra celulelor cu mutații sau indirect prin funcția de mediator al sistemului imunitar (3,6).

ROLUL LACTOFERINEI ÎN CONTEXTUL PATOLOGILOR ORALE

Cavitatea orală este un mediu particular datorită diversității nișelor ecologice care găzduiesc un consorțiu de microorganisme ce constituie profiluri microbiologice unice. Flora orală este formată din peste 1000 de specii bacteriene, iar multe dintre bacteriile rezidente au capacitatea de a coloniza atât suprafețele dure dentare, cât și suprafețele epiteliale (16,17). Perturbarea homeostaziei prin interpunerea unor factori de risc determină modificări în compoziția comunităților bacteriene orale și alterări în microhabitatul local, favorizând dezvoltarea parodontitei și a cariei dentare (2,16). În plus, modelul de colonizare a unor nișe ecologice precum pungile parodontale pare a fi condiționat de expresia genică a țesuturilor gingivale adiacente, care poate favoriza dezvoltarea unor specii cu potențial patogen (17,18).

Mecanismele de apărare ale cavității orale sunt mediate de sistemul imunitar înăscut, prin bariera mucozală, limfocite, imunoglobulina secretorie A, împreună cu componentele umorale precum sistemul complement, lizozimul și lactoferina, care îndeplinesc funcții specifice (2,13).

Prezența lactoferinei în salivă și lichidul crevicular, în concentrații variabile în funcție de statusul oral, indică rolul său activ în menținerea homeostaziei locale (9). Deși inițial s-a considerat că lactoferina desfășoară o activitate exclusiv bacteriostatică, prin sechestrarea fierului, cercetările consecutive au identificat numeroase spectre de acțiune antiinfecțioasă, care implică inclusiv interacțiunea directă cu microorganismele sau potențarea altor factori cu rol antiinfecțios, cum ar fi lizozimul (6,19). Majoritatea activității antiinfecțioase a biomoleculei este exprimată în urma clivării regiunii N-terminale prin acțiunea pepsinelor (8).

Rolul carioprotector al lactoferinei salivare poate fi explicat prin acțiunea de inhibare a adeziunii lui *Streptococcus mutans* (2,13,20), mediată probabil de fragmentul 473-538 al lobului C, independent de proprietatea glicoproteinei de a sechestra fierul (2,19,20).

Concentrația salivară și sulculară a lactoferinei este mult crescută în parodontită și astfel această moleculă a fost propusă ca biomarker cu valoare diagnostică pentru screening-ul parodontitei, stabilirea severității bolii și monitorizarea răspunsului la tratament (9,13,20-23). Administrarea preparatelor farmaceutice pe bază de lactoferină în scop terapeutic este considerată lipsită de riscuri, fiind aprobată de Food and Drug Administration SUA (24).

EFECTELE LACTOFERINEI ASUPRA AFECȚIUNILOR PARODONTALE

Interacțiunea dintre lactoferină și bacteriile parodontopatogene

Lactoferina interferează cu diferiți parodontopatogeni, cum ar fi *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogenica* și *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (11,25) prin multiple mecanisme. Un mecanism de apărare al organismului față de infecțiile bacteriene, exprimat inclusiv la nivel parodontal, este cel bacteriostatic prin sechestrarea fierului, acesta fiind substratul nutritiv indispensabil dezvoltării și expresiei factorilor de virulență în cazul celor mai multe microorganisme patogene. Inflamația parodontală crește cantitatea de fier în lichidul crevicular și salivă. Lactoferina intră în competiție cu microorganismele pentru procurarea fierului, deprivându-le de acest substrat esențial supraviețuirii lor (19,26,27). În plus, lactoferina limitează disponibilitatea calciului, a transcobalaminei care leagă vitamina B12 și calprotectinei care leagă zincul (19,28).

Lactoferina umană are un efect bacteriostatic față de *Porphyromonas gingivalis* atât prin limitarea disponibilității fierului (23,29), cât și prin îndepărtarea selectivă a receptorului de hemoglobină de pe suprafața bacteriei (30). Efectul bacteriostatic este doar temporar și reversibil. *Porphyromonas*

gingivalis are capacitatea de a sustrage fierul în mod direct prin intermediul receptorilor membranari specifici care se cuplează la nivelul lactoferinei, tranferinei sau a altor molecule care leagă fierul, asigurând pasajul transmembranar al ionilor (19,20,29). Lactoferina determină distrucția bacteriilor Gram negative prin eliberarea accelerată și captarea lipopolizaharidelor, atașarea la porine și la alte molecule de suprafață, crescând în acest fel permeabilitatea membranelor și favorizând evacuarea conținutului celular și sensibilizarea bacteriilor față de șocul osmotic, lizozim sau alte molecule antibacteriene. Lactoferina are rol de moleculă opsonizatoare atașată fagocitelor și poate activa sistemul complement, participând activ în procesul de liză a microorganismelor (5,19,24,31). În cazul bacteriilor Gram pozitive, dezintegrarea membranei este mediată de fragmentele cationice și hidrofobe de la nivelul regiunii N-terminale (31).

În cavitatea orală, atât lactoferina umană, cât și cea bovină limitează formarea biofilmului oral (24,32) prin inhibarea selectivă a multiplicării, motilității, potențialului de agregare și de organizare a unor microorganisme în comunitate (20,23,26-28). Lactoferina inhibă atașamentul la suprafețele dentare al *Streptococcus gordonii*, bacterie pionieră, împiedicând în mod indirect agregarea consecutivă a colonizatorilor secundari mai patogeni (33). Totuși, lactoferina pare să nu afecteze dezvoltarea bacteriilor comensale. Apolactoferina bovină în concentrație mai mare de 0,625 M a inhibat cu peste 80% capacitatea de formare a biofilmului indus de *Porphyromonas gingivalis* (34), iar lactoferina de origine bovină a suprimat dezvoltarea bacteriilor *Porphyromonas gingivalis* și *Prevotella intermedia* în stare planctonică (23,35). Vulnerabilitatea crescută, mai ales în stare planctonică a speciilor minore cu potențial patogen, previne diversificarea biofilmului, capacitatea lor de modulare a bacteriilor comensale și răspunsul inflamator consecutiv (36,37).

Lactoferina de origine bovină poate determina și modificări în compoziția biofilmului subgingival deja format, prin favorizarea tranziției de la o floră predominant Gram negativă către una Gram pozitivă, ceea ce a indus reducerea nivelului de citokine proinflamatorii și ameliorarea clinică a indicelui de sângerare (38).

Nu în ultimul rând, lactoferina previne invazia celulară a microorganismelor patogene (2). Prin cuplarea lactoferinei la receptorii celulari și la heparan sulfat, aceasta anulează receptorii responsabili pentru aderarea bacteriilor (1).

Funcțiile lactoferinei în procesele de modulare a inflamației parodontale

Parodontita este o afecțiune caracterizată de răspunsul imuno-inflamator excesiv inițiat și întreținut

de acumularea biofilmului bacterian în mediul subgingival și modulată de factori de risc, care determină distrucția progresivă și sechelară a țesuturilor parodontale și în consecință pierderea dinților (39).

Lactoferina eliberată de neutrofile îndeplinește inclusiv o funcție imunostimulatoare și imunomodulatoare (1,3,6,40,41). Lactoferina intervine în reglarea funcțională a răspunsului imun înăscut și a celui adaptativ, determinând modificarea expresiei moleculelor de semnalizare la nivel local și sistemic; activitatea oscilează între acțiunea pro- și anti-inflamatorie în funcție de necesitate (1,3,5,6,41).

Unul dintre mecanismele de imunomodulare al lactoferinei are la bază legătura pe care o stabilește biomolecula cu tiparele moleculare asociate agentului patogen, care sunt în principal recunoscute de celulele imunitare prin intermediul receptorilor toll-like (TLR) (2,5,42). TLR sunt exprimați la nivelul celulelor epiteliale, a monocitelor, a macrofagelor, a fibroblastelor și a PMN. Contactul dintre acești receptori și anumite componente bacteriene, cum ar fi lipopolizaharidele sau fimbriile, inițiază răspunsul inflamator pe fondul activării factorului nuclear- κ B (NF- κ B) și a genelor care condiționează procesul inflamator (42,43). Atașarea lactoferinei la moleculele de suprafață bacteriene interferează cu sistemele de semnalizare mediate de TLR și L-selectina. Lactoferina interferează moleculele CD14 care amplifică activitatea CD40 după interacțiunea cu TLR-4 și neutralizează lipopolizaharidele libere, prevenind astfel formarea complexelor și activarea consecutivă a căii de semnalizare mediate de TLR-4. De asemenea, prin afinitatea crescută față de TLR-2, lactoferina interferează cu mecanismul de activarea a NF- κ B. În urma acestor interacțiuni, expresia citokinelor proinflamatorii precum factorul de necroză tumorală (TNF- α), interleukina (IL)-1 și IL-6 este redusă (5,41). Pe de altă parte, cuplarea lactoferinei la TLR-4 contribuie într-o oarecare măsură la activarea celulelor imunitare (5). Unele date din literatură indică inclusiv blocarea mecanismului de cuplare a componentelor C3 și C5 ale complementului (41).

De asemenea, lactoferina secretată de PMN la nivelul zonelor inflamate limitează distrucția tisulară. Aceasta se datorează medierii răspunsului și recrutării întârziate a celulelor imunitare ca urmare a interacțiunii pe care o stabilește cu unele molecule de adeziune și reducerea sintezei de IL-8 de către celulele endoteliale (5). În plus, prin inhibarea secreției IL-6, lactoferina induce un deficit de fier în țesuturile parodontale, condiție nefavorabilă pentru dezvoltarea parodontopatogenilor și rezorbția osului alveolar (2). În parodontită, lactoferina are un important rol în prevenirea rezorbției osoase asociate *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (44).

Lactoferina poate funcționa și drept chemoatractant pentru PMN și celulele prezentatoare de antigen, precum poate participa la diferențierea, activarea și maturarea celor din urmă (5,6). Interacțiunea dintre lactoferină și macrofage determină activarea acestora prin augmentarea potențialului de fagocitoză și sinteza interleukinei IL-12 (efect chemoatractant pentru macrofage). Unele studii experimentale sugerează proliferarea și diferențierea limfocitelor B activate, iar în cazul limfocitelor B precum și a altor celule prezentatoare de antigen, lactoferina accelerează procesarea antigenului, favorizând activitatea limfocitelor T (6). Lactoferina poate fi internalizată de celulele imune și ar putea participa activ la reglarea transcripției anumitor gene responsabile pentru condiționarea răspunsului inflamator, în particular inhibarea producției de citokine proinflamatorii (2).

Mecanisme de compensare a stresului oxidativ mediate de lactoferină în contextul parodontitei

Stresul oxidativ este definit ca fiind dezechilibrul dintre agenții prooxidanți și antioxidanți ca rezultat al producției excesive a speciilor reactive ale oxigenului (45). Stresul oxidativ stă la baza a numeroase afecțiuni sistemice cardiace sau neurodegenerative, dar și a unor patologii orale, printre care și parodontita (10,46).

Eliberarea în exces a speciilor reactive ale oxigenului determinată de activitatea fagocitelor are un efect citotoxic (47,48), induce distrucția ADN-ului și a proteinelor, inițiază peroxidarea lipidică, oxidarea unor enzime cu funcții importante, cum ar fi antiproteazele, și stimulează eliberarea citokinelor proinflamatorii prin activarea NF- κ B (45-47,49). Aceste mecanisme favorizează distrucția parodontală și întrețin inflamația (47).

Au fost raportate niveluri semnificativ mai mari ale glutatonei peroxidazei, lactoferinei, mieloperoxidazei și IL-1 β la nivelul zonelor afectate de parodontită spre deosebire de cele sănătoase (46). Cantitatea de malondialdehidă, un alt marker al stresului oxidativ, s-a dovedit a fi semnificativ crescută în serul, saliva și lichidul crevicular al pacienților cu parodontită spre deosebire de cei fără parodontită (48). Ca atare, integrarea agenților antioxidanți în cadrul tratamentului parodontal, care acționează fie preventiv, fie prin supresia mecanismelor de oxidare, pare a fi o opțiune fezabilă de a diminua efectele distructive ale stresului oxidativ (47).

Cantitatea crescută de fier la nivelul țesuturilor din cavitatea orală poate amplifica susceptibilitatea față de efectele distructive ale afecțiunilor cronice precum parodontita, dar și alte boli (12,26,41,50). În virtutea proprietății sale de sechestrare a fierului, lactoferina controlează producția, rata de eliminare a speciilor reactive ale oxigenului și previne reacția

Fenton, neutralizând astfel injuria celulară consecutivă. Lactoferina poate fi considerată un agent antioxidant preventiv, acționând în principal la nivel extracelular (41,47). Lactoferina poate scădea nivelul de specii reactive ale oxigenului la nivelul celulelor mezenchimale stromale plasate sub stres oxidativ și suprima senescenta și apoptoza, prin activarea proteinkinazei B (51).

În concluzie, progresia parodontitei este consecința dezechilibrului funcțional dintre factorii inductori ai stresului oxidativ și sistemului antioxidant, în favoarea celor dintâi. Pe de altă parte, numeroase studii au raportat o scădere semnificativă a markerilor de stres oxidativ în urma instituirii terapiei parodontale, deși nu toate datele sunt în unanimitate. În acest context, administrarea de agenți antioxidanți, precum lactoferina, asociată tratamentului parodontal convențional ar putea fi benefică pentru diminuarea stresului oxidativ și a efectelor sale (48).

APLICAȚII TERAPEUTICE ALE LACTOFERINEI ÎN PARODONTOLOGIE

Având în vedere versatilitatea lactoferinei, utilizarea ei a fost propusă ca adjuvant al terapiei parodontale, deși rezultatele cercetărilor efectuate prezintă o oarecare variabilitate. Unele studii clinice au demonstrat ameliorarea parametrilor parodontali după administrarea lactoferinei de origine bovină, datorită potențialului său de reducere a răspunsului inflamator. Astfel, un studiu care a inclus pacienți cu forme incipiente de parodontită, care au beneficiat de tratament sistemic cu 100 mg de lactoferină bovină, sub formă liofilizată, aplicată topic la nivel gingival de două ori pe zi timp de 4 săptămâni, a indicat o scăderea a concentrației de citokine IL-1 β , IL-6, IL-8 și TNF- α din lichidul crevicular. Această s-a asociat cu absența sângerării la sondare, reducerea indicelui de placă, a adâncimilor la sondare și stabilizarea nivelului clinic de atașament. Totodată, nu au fost raportate efecte adverse (20). Alte rapoarte au indicat o ameliorare a adâncimilor la sondare, în urma administrării timp de 4 săptămâni a 180 mg de lactoferină bovină pe zi, la un grup de pacienți cu punji parodontale. Nu s-a observat o ameliorare a indicelui de sângerare la sondare și a volumului lichidului crevicular sau a nivelurilor creviculare de TNF- α și IL-1 β (52).

Datorită efectului antibacterian complementar al lactoferinei și lactoperoxidazei, s-a studiat efectul administrării acestora, timp de 12 săptămâni, în două concentrații (60 mg/d lactoferină și 7,8 mg/d lactoperoxidază vs. 20 mg/d lactoferină și 2,6 mg/d lactoperoxidază vs. placebo) asupra statusului parodontal. S-a raportat o diminuare a inflamației gingivale și îmbunătățirea sănătății gingivale pentru

pacienții tratați cu concentrații crescute ale substanței active (53). Alte rapoarte nu au observat îmbunătățirea parametrilor clinici parodontali și a profilului bacteriologic salivar și subgingival după o săptămână de administrarea a 100 mg de lactoferină în combinație cu 1,8 mg de lactoperoxidază, probabil ca urmare a timpului redus de administrare (54).

În sfera parodontologiei, potențialul terapeutic al lactoferinei a fost investigat și din perspectiva efectelor sale regenerative. O serie de studii au demonstrat implicarea directă a lactoferinei asupra diferențierii și a creșterii celulare, precum și în modularea procesului de producție a unor citokine cu rol în regenerarea țesutului osos. Deși studiile experimentale au furnizat rezultate variabile în ceea ce privește potențialul regenerativ al lactoferinei, aceasta este considerată un agent cu proprietăți promițătoare în tratamentul de regenerare a defectelor osoase (55). Pe de altă parte, administrarea sistemică a lactoferinei în cantități mari de peste 1 mg/ml, în scopul stimulării diferențierii osteogenice a celulelor stem, precum și a căilor antiinflamatorii, a fost asociată cu o serie de efecte adverse, cum ar fi pierderea apetitului, eritem cutanat, frisoane și constipație. Din acest motiv, în momentul de față, se caută soluții alternative la administrarea pe calea orală, cum ar fi încorporarea lactoferinei în diferite nanomateriale, în doze stimulente ale osteogenezei și inhibitorii ale inflamației (56).

CONCLUZII

Lactoferina este o biomoleculă complexă, care îndeplinește o serie de funcții fiziologice esențiale în scopul menținerii homeostaziei locale de la nivelul diferitelor compartimente ale organismului uman. La nivelul cavității orale, glicoproteina, alături de alte componente, intervine în apărarea față de factorii infecțioși, precum și în ameliorarea efectelor afecțiunilor orale pe fond inflamator. În parodontologie însă, deși, conform rezultatelor unor studii efectuate până în prezent, lactoferina poate fi utilizată atât ca instrument diagnostic, cât și în scop terapeutic, este necesară continuarea cercetărilor în această direcție pentru a demonstra utilitatea ei.

Mulțumiri

Această lucrare a fost realizată în cadrul Proiectului de Cercetare Doctorală finanțat de Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, nr. contract 1680/49 din 19.01.2018.

Notă

Sofia Iozon-Ene, Andrada Soancă, Alexandra Roman, Emoke Páll, Dora Maria Popescu și Iulia Cristina Micu sunt autori cu contribuții egale.

BIBLIOGRAFIE

1. Kell DB, Heyden EL, Pretorius E. The Biology of Lactoferrin, an Iron-Binding Protein That Can Help Defend Against Viruses and Bacteria. *Front Immunol.* 2020;11:1221.
2. Rosa L, Cutone A, Lepanto MS, et al. Lactoferrin: A Natural Glycoprotein Involved in Iron and Inflammatory Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9).
3. Ward PP, Paz E, Conneely OM. Multifunctional roles of lactoferrin: A critical overview. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62(22):2540-2548.
4. Brock JH. The physiology of lactoferrin. *Biochem Cell Biol.* 2002;80(1):1-6.
5. Legrand D. Overview of Lactoferrin as a Natural Immune Modulator. *J Pediatr.* 2016;173:S10-S15.
6. Moreno-Expósito L, Illescas-Montes R, Melguizo-Rodríguez L, et al. Multifunctional capacity and therapeutic potential of lactoferrin. *Life Sci.* 2018;195:61-64.
7. Transferrin - An overview. Available at: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/transferrin>.
8. Komine K, Kuroishi T, Ozawa A, et al. Cleaved inflammatory lactoferrin peptides in parotid saliva of periodontitis patients. *Mol Immunol.* 2007;44(7):1498-1508.
9. Jentsch H, Sievert Y, Göcke R. Lactoferrin and other markers from gingival crevicular fluid and saliva before and after periodontal treatment. *J Clin Periodontol.* 2004;31(7):511-514.
10. Yadav N, Lamba AK, Thakur A, et al. Effect of periodontal therapy on lactoferrin levels in gingival crevicular fluid. *Aust Dent J.* 2014;59(3):314-320.
11. Jordan WJ, Eskdale J, Lennon GP, et al. A nonconservative, coding single-nucleotide polymorphism in the N-terminal region of lactoferrin is associated with aggressive periodontitis in an African-American, but not a Caucasian population. *Genes Immun.* 2005;6(7):632-635.
12. Cairo G, Bernuzzi F, Recalcati S. A precious metal: Iron, an essential nutrient for all cells. *Genes & Nutrition.* 2006;1(1):25-39.
13. Vellyyagounder K, Bahdila D, Pawar S, et al. Role of lactoferrin and lactoferrin-derived peptides in oral and maxillofacial diseases. *Oral Dis.* 2019;25(3):652-669.
14. Campione E, Cosio T, Rosa L, et al. Lactoferrin as Protective Natural Barrier of Respiratory and Intestinal Mucosa against Coronavirus Infection and Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):4903.
15. Xu S, Fan F, Liu H, et al. Novel Anticoagulant Peptide from Lactoferrin Binding Thrombin at the Active Site and Exosite-I. *J Agric Food Chem.* 2020;68(10):3132-3139.
16. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: Dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(12):745-759.
17. Sterzenbach T, Helbig R, Hannig C, et al. Bioadhesion in the oral cavity and approaches for biofilm management by surface modifications. *Clin Oral Investig.* 2020;24(12):4237-4260.
18. Papananou PN, Behle JH, Kobschull M, et al. Subgingival bacterial colonization profiles correlate with gingival tissue gene expression. *BMC Microbiol.* 2009;9(1):221.
19. Valenti P, Antonini G. Lactoferrin: An important host defence against microbial and viral attack. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62(22):2576-2587.
20. Berlutti F, Piloni A, Pietropaoli M, et al. Lactoferrin and oral diseases: Current status and perspective in periodontitis. *Annali Di Stomatologia.* 2012;2(3-4):10-18.
21. Glimvall P, Wickström C, Jansson H. Elevated levels of salivary lactoferrin, a marker for chronic periodontitis? *J Periodontol Res.* 2012;47(5):655-660.
22. Koshi R, Kotani K, Ohtsu M, et al. Application of Lactoferrin and α 1-Antitrypsin in Gingival Retention Fluid to Diagnosis of Periodontal Disease. *Dis Markers.* 2018;2018:4308291.
23. Wakabayashi H, Kondo I, Kobayashi T, et al. Periodontitis, periodontopathic bacteria and lactoferrin. *Biomaterials.* 2010;23(3):419-424.
24. Rosa L, Lepanto MS, Cutone A, et al. Lactoferrin and oral pathologies: A therapeutic treatment. *Biochem Cell Biol.* 2020;99(1):81-90.
25. Enigk K, Jentsch H, Rodloff AC, et al. Activity of five antimicrobial peptides against periodontal as well as non-periodontal pathogenic strains. *J Oral Microbiol.* 2020;12(1):1829405.
26. Cherayil BJ. The role of iron in the immune response to bacterial infection. *Immunol Res.* 2011;50(1):1-9.
27. Ganz T. Iron and infection. *Int J Hematol.* 2018;107(1):7-15.
28. Singh PK, Parsek MR, Greenberg EP, et al. A component of innate immunity prevents bacterial biofilm development. *Nature.* 2002;417(6888):552-555.
29. Shoji M, Shibata Y, Shiroza T, et al. Characterization of hemin-binding protein 35 (HBP35) in *Porphyromonas gingivalis*: Its cellular distribution, thioredoxin activity and role in heme utilization. *BMC Microbiol.* 2010;10(1):152.
30. Shi Y, Kong W, Nakayama K. Human Lactoferrin Binds and Removes the Hemoglobin Receptor Protein of the Periodontopathogen *Porphyromonas gingivalis*. *J Biol Chem.* 2000;275(39):30002-30008.
31. Páll E, Roman A. Lactoferrin Functionalized Biomaterials: Tools for Prevention of Implant-Associated Infections. *Antibiotics.* 2020;9(8):522.
32. Naginyte M, Do T, Meade J, et al. Enrichment of periodontal pathogens from the biofilms of healthy adults. *Sci Rep.* 2019;9(1):5491.
33. Arslan SY, Leung KP, Wu CD. The effect of lactoferrin on oral bacterial attachment. *Oral Microbiol Immunol.* 2009;24(5):411-416.
34. Dashper SG, Pan Y, Veith PD, et al. Lactoferrin inhibits *Porphyromonas gingivalis* proteinases and has sustained biofilm inhibitory activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(3):1548-1556.
35. Zarzosa-Moreno D, Avalos-Gómez C, Ramírez-Tezcalco LS, et al. Lactoferrin and Its Derived Peptides: An Alternative for Combating Virulence Mechanisms Developed by Pathogens. *Molecules.* 2020;25(24):5763.
36. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The Keystone Pathogen Hypothesis. *Nature Reviews. Microbiol.* 2012;10(10):717-725.
37. Marsh PD. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology (Reading).* 2003;149(Pt 2):279-294.
38. Nakano M, Yoshida A, Wakabayashi H, et al. Effect of tablets containing lactoferrin and lactoperoxidase on gingival health in adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Periodontol Res.* 2019;54(6):702-708.
39. Chapple ILC. Time to take periodontitis seriously. *BMJ.* 2014;348:g2645.
40. Hao L, Shan Q, Wei J, et al. Lactoferrin: Major Physiological Functions and Applications. *Curr Protein Pepti Sci.* 2019;20(2):139-144.
41. Kruzel ML, Zimecki M, Actor JK. Lactoferrin in a Context of Inflammation-Induced Pathology. *Front Immunol.* 2017;8.
42. Dixon DR, Bainbridge BW, Darveau RP. Modulation of the innate immune response within the periodontium. *Periodontol 2000.* 2004;35(1):53-74.
43. Mori Y, Yoshimura A, Ukai T, et al. Immunohistochemical localization of Toll-like receptors 2 and 4 in gingival tissue from patients with periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* 2003;18(1):54-58.
44. Velusamy SK, Ganeshnarayan K, Markowitz K, et al. Lactoferrin Knockout Mice Demonstrates Greater Susceptibility to *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-Induced Periodontal Disease. *J Periodontol.* 2013;84(11):1690-1701.
45. Kumar J, Teoh SL, Das S, et al. Oxidative Stress in Oral Diseases: Understanding Its Relation with Other Systemic Diseases. *Front Physiol.* 2017;8:693.
46. Wei PF, Ho K-Y, Ho Y-P, et al. The investigation of glutathione peroxidase, lactoferrin, myeloperoxidase and interleukin-1 β in gingival crevicular fluid: Implications for oxidative stress in human periodontal diseases. *J Periodontol Res.* 2004;39(5):287-293.
47. Chapple ILC, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000.* 2007;43:160-232.
48. Sczepanik FSC, Grossi ML, Casati M, et al. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontol 2000.* 2020;84(1):45-68.
49. Wang J, Lv J, Wang W, et al. Alcohol consumption and risk of periodontitis: A meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2016;43(7):572-583.

50. Costa SA, Moreira ARO, Costa CPS, et al. Iron overload and periodontal status in patients with sickle cell anaemia: A case series. *J Clin Periodontol*. 2020;47(6):668-675.
51. Park SY, Jeong A-J, Kim G-Y, et al. Lactoferrin Protects Human Mesenchymal Stem Cells from Oxidative Stress-Induced Senescence and Apoptosis. *J Microbiol Biotechnol*. 2017;27(10):1877-1884.
52. Ishikado A, Uesaki S, Suido H, et al. Human Trial of Liposomal Lactoferrin Supplementation for Periodontal Disease. *Biol Pharma Bull*. 2010;33(10):1758-1762.
53. Nakano M, Shimizu E, Wakabayashi H, et al. A randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled clinical trial to assess effects of the single ingestion of a tablet containing lactoferrin, lactoperoxidase, and glucose oxidase on oral malodor. *BMC Oral Health*. 2016;16(1):37.
54. Shimizu E, Kobayashi T, Wakabayashi H, et al. Effects of Orally Administered Lactoferrin and Lactoperoxidase-Containing Tablets on Clinical and Bacteriological Profiles in Chronic Periodontitis Patients. *Int J Dent*. 2011;e405139.
55. Trybek G, Jedliński M, Jaroń A, et al. Impact of lactoferrin on bone regenerative processes and its possible implementation in oral surgery – a systematic review of novel studies with metanalysis and metaregression. *BMC Oral Health*. 2020;20(1):232.
56. Lee J, Lee J, Lee S, et al. Bioactive Membrane Immobilized with Lactoferrin for Modulation of Bone Regeneration and Inflammation. *Tissue Eng Part A*. 2020;26(23-24):1243-1258.