

GEFOLAT

integratore alimentare a base di Lattoferrina



ISO 9001:2015

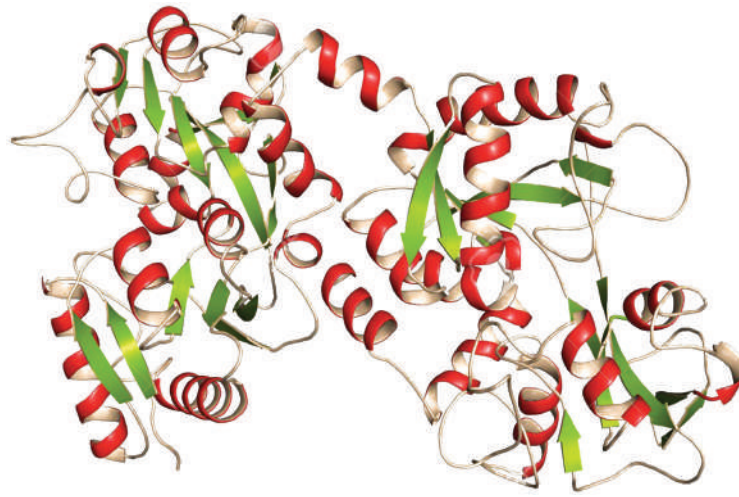


GEFO nutrition srl

GEFOLAT

integratore alimentare a base di Lattoferrina





GEFOLAT

La lattoferrina (LF) è una proteina appartenente al gruppo delle glicoproteine; sebbene sia un costituente del latte di mucca e umano, è presente in tutto il corpo e si trova in tutte le secrezioni che inumidiscono le mucose (saliva, lacrime, secrezioni bronchiali e nasali, bile, fluidi pancreatici) ed è un fattore essenziale della risposta immunitaria, svolge il compito di trasportare il ferro nel sangue ed ha azione antimicrobica. Fu scoperta da Sorensen e Sorensen nel latte vaccino nel 1939, più abbondante nel colostro rispetto al latte di transizione e di mantenimento, la lattoferrina è inoltre tipica dei granulociti neutrofili, cellule immunitarie con funzioni di difesa da infezioni batteriche e fungine (*Candida albicans*). 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*, *Salmonella*, *Stafilococco aureo*.. - che dipendono da esso per riprodursi, crescere e aderire 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. L'effetto antivirale della lattoferrina è in relazione alla sua capacità di legarsi ai glicosaminoglicani della membrana plasmatica, prevenendo l'ingresso del virus, bloccando la replicazione e l'infezione sul nascere; tale meccanismo è apparso efficace contro l'Herpes Simplex, i citomegalovirus, e l'HIV. La lattoferrina stimola anche la crescita della «buona» flora intestinale ed ha una attività antiossidante diretta, partecipando al controllo dei danni cellulari associati all'invecchiamento Inoltre, diversi ruoli fisiologici sono stati attribuiti alla lattoferrina, vale a dire regolazione dell'omeostasi del ferro, della difesa dell'ospite contro infezioni e infiammazioni, regolazione della crescita cellulare e la differenziazione e la protezione contro lo sviluppo del cancro e delle metastasi.

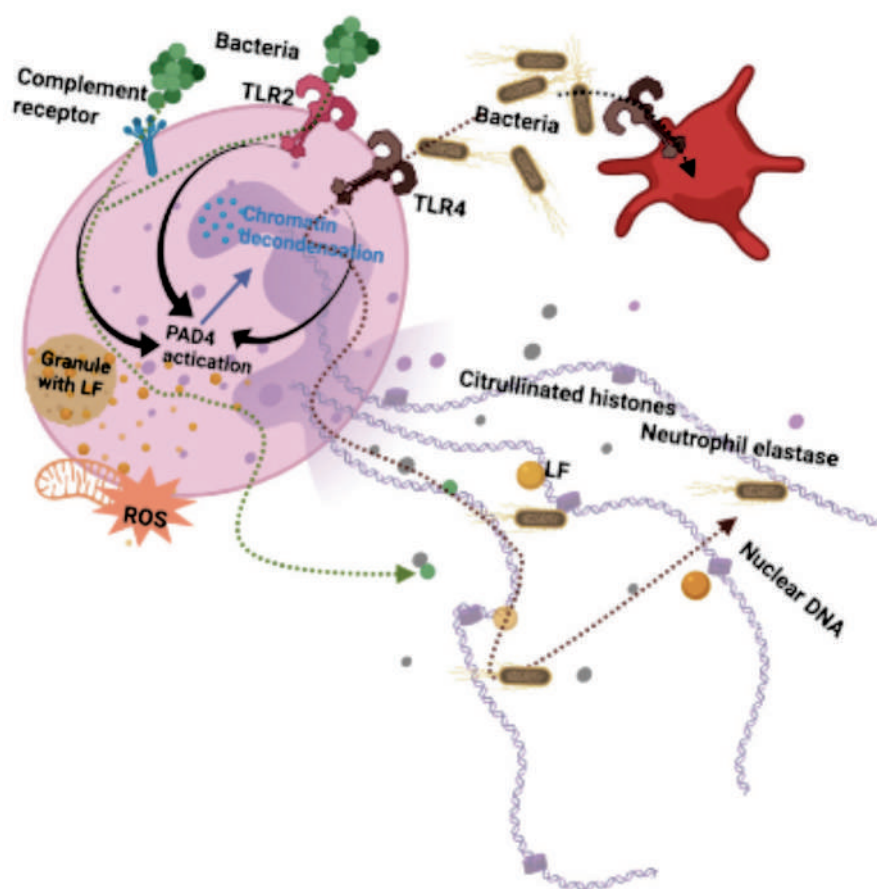
La lattoferrina è una proteina con molteplici attività biologiche e per questo rientra in diverse aree terapeutiche:

In *Immunologia*

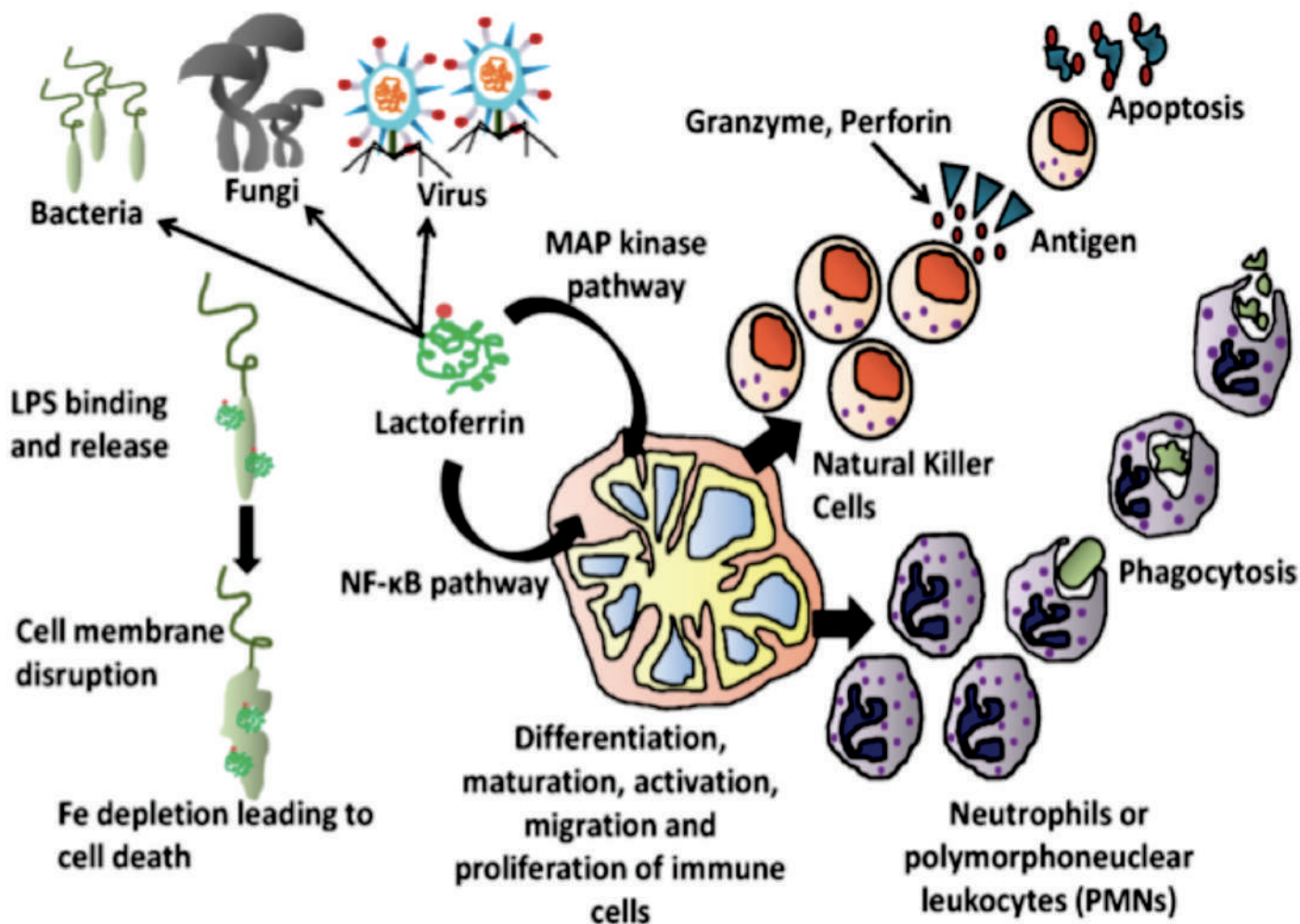
Neutrofili e lattoferrina

La lattoferrina gioca un ruolo importante nella difesa dell'ospite al suo rilascio dal neutrofilo e migliora anche l'attività delle cellule Natural Killer nella difesa immunitaria e può limitare l'ingresso del virus nelle cellule ospiti durante l'infezione. Come parte della risposta infiammatoria dell'ospite, i leucociti, inclusi i neutrofili, rilasciano lattoferrina dai loro granuli, dove è normalmente immagazzinata.

I neutrofili attivati rilasciano anche fibre di cromatina, note come trappole extracellulari dei neutrofili (NET), che intrappolano e uccidono, tra gli altri, i batteri. Queste reti modulano allo stesso modo sia l'infiammazione acuta che quella cronica. NET si trovano anche in varie condizioni autoimmuni come l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico.

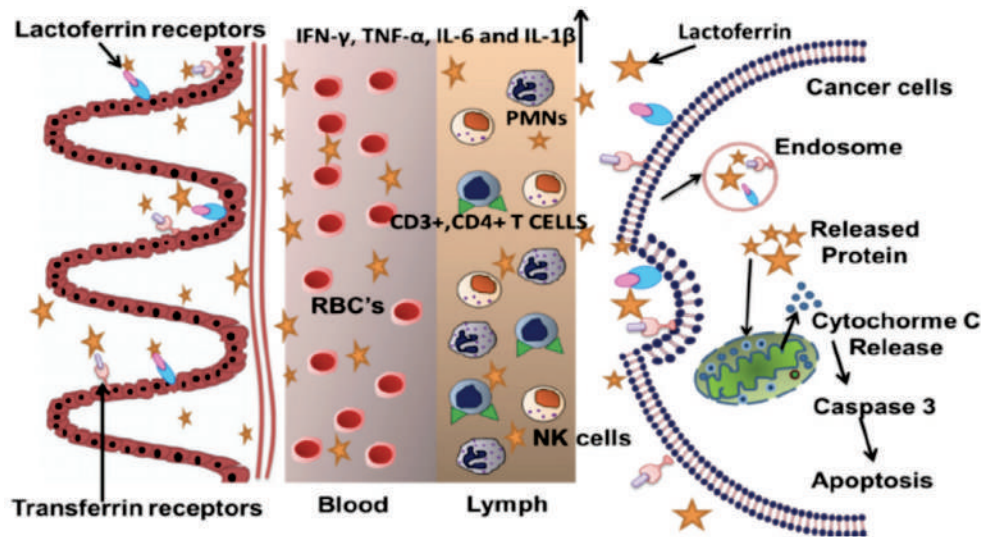


Oltre ad essere parte integrante dei fluidi corporei, la lattoferrina senza ferro è immagazzinata nei granuli secondari citoplasmatici dei neutrofili. Durante l'infiammazione, la lattoferrina viene rilasciata e la sua concentrazione aumenta nel sito dell'infiammazione, giocando un ruolo importante nel meccanismo di feedback della risposta infiammatoria.



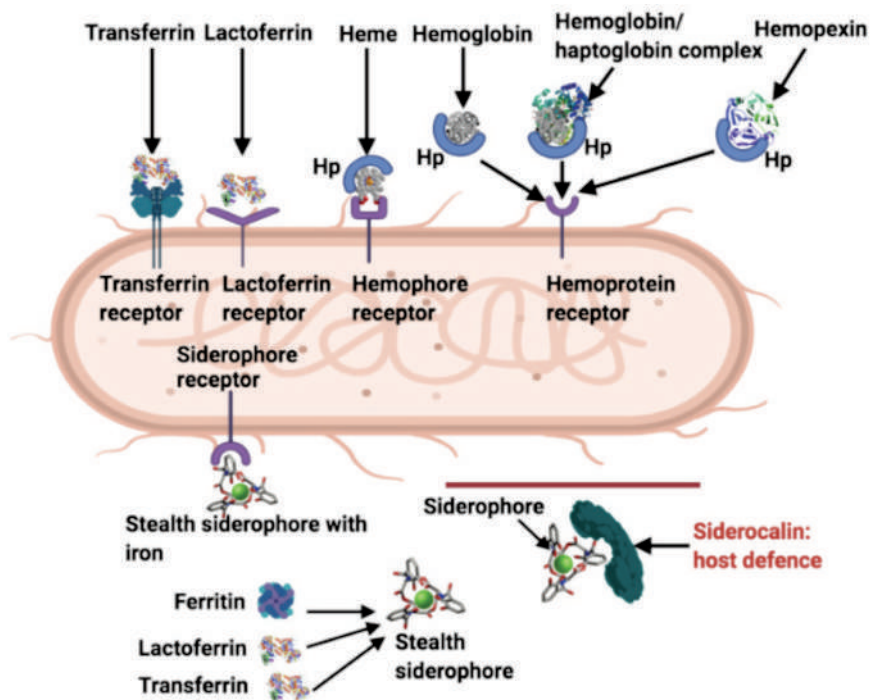
La lattoferrina è anche sintetizzata a livello renale supportando il sistema di difesa immunitaria riducendo il ferro libero dalle urine e rendendolo quindi disponibile per le funzioni metaboliche. È noto che la lattoferrina modula il sistema immunitario e l'infiammazione grazie al fatto che può interagire con specifici recettori presenti nelle cellule epiteliali e in quelle immunitarie, nonché anche sulla superficie del patogeno legandosi al lipopolisaccaride dei batteri gram-negativi. Utilizzando due vie di segnalazione note, il fattore nucleare- kappa B (NF-κB) e la chinasi MAP, la lattoferrina a livello cellulare modula la differenziazione, la maturazione, l'attivazione, la migrazione, la proliferazione e le funzioni delle cellule immunitarie.

La lattoferrina entra nei microvilli intestinali attraverso l'aiuto di alcuni recettori presenti sulla superficie delle mucose intestinali. La molecola della lattoferrina aumenta ulteriormente la risposta immunitaria a causa di IFN- γ , TNF- α , IL-6 e attivando cellule NK, PMN e CD3 +



Proprietà antibatteriche della Lattoferrina

I batteri hanno sviluppato vari modi per sequestrare il ferro. Nella figura viene mostrato come i batteri acquisiscono il ferro attraverso il riconoscimento mediato dai recettori di transferrina, emopexina, emoglobina o complessi emoglobina-aptoglobina e anche lattoferrina. Oltre a legarlo direttamente dall'ambiente, i siderofori batterici possono ottenere ferro rimuovendolo dalla transferrina, dalla lattoferrina o dalla ferritina. Questi complessi sideroforo-ferro vengono quindi riconosciuti dai recettori presenti sul batterio. Le funzioni immunitarie innate dell'ospite sono supportate dalla proteina circolante, la siderocalina, nota anche come lipocalina associata alla gelatinasi neutrofila (NGAL), lipocalina2 o Lcn2 poiché inibisce l'acquisizione e il rilascio di ferro mediati dai siderofori.



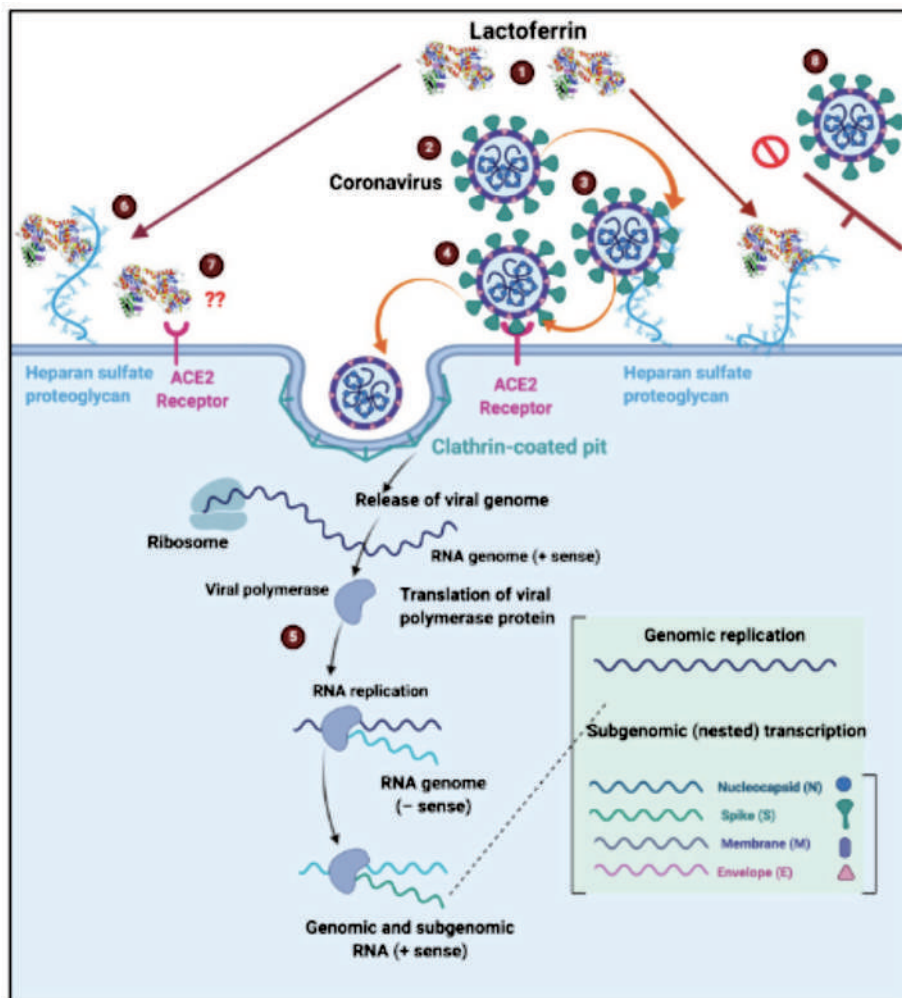
Diversi patogeni Gram-negativi, inclusi membri dei generi *Neisseria* e *Moraxella*, hanno sviluppato sistemi a due componenti in grado di estrarre il ferro dall'ospite. *N. meningitidis* è una delle principali cause di meningite batterica nei bambini. Mentre la maggior parte dei batteri patogeni impiega siderofori per chelare il ferro, *Neisseria* ha sviluppato una serie di trasportatori di proteine che dirottano direttamente il ferro sequestrato nella transferrina ospite, nella lattoferrina e nell'emoglobina. Tuttavia, più del 90% di lattoferrina nel latte umano è sotto forma di apolattoferrina, che compete con i batteri siderofili per il ferro ferrico e interrompe la proliferazione di questi microbi e altri patogeni. Allo stesso modo gli integratori di lattoferrina possono svolgere un ruolo importante per contrastare i processi batterici. La lattoferrina è di conseguenza un elemento significativo della difesa dell'ospite e i suoi livelli possono variare in salute e durante la malattia. È quindi noto per essere un modulatore delle risposte immunitarie innate e adattive.

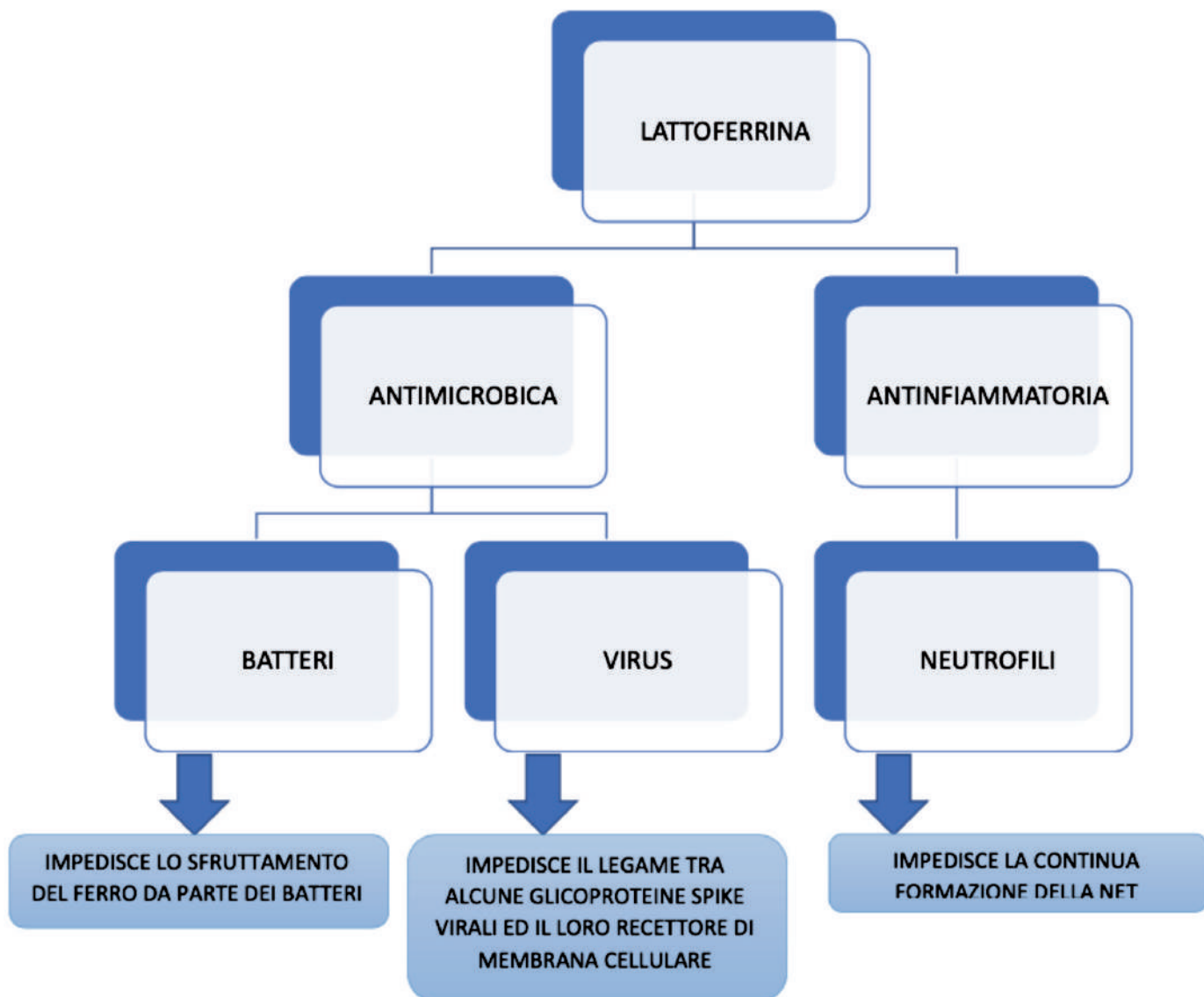
Proprietà antivirali della Lattoferrina

L'effetto antivirale di LF consiste nell'inibire la replicazione del DNA virale e dell'RNA. Uno dei meccanismi di azione, confermata in modelli sperimentali, è il suo effetto protettivo sulle cellule prive di virus. È stata osservata anche lattoferrina legarsi direttamente alle molecole nelle strutture dei virus come HSV, HIV e HCV. Un altro meccanismo dell'azione antivirale della lattoferrina è la sua capacità di bloccare i recettori della superficie cellulare. L'affinità della lattoferrina per i glicosaminoglicani provoca il blocco iniziale dei siti di legame del virus in fase di infezione. Ciò impedisce l'uso di molecole di superficie come recettori o corecettori specifici per i diversi tipi di virus e impedisce la fusione virale. Questo meccanismo è stato descritto, tra l'altro, in HBV, HPV, HSV e HIV. È stato anche dimostrato che l'effetto dell'apolattoferrina su alcuni virus era maggiore di quello dell'olo-lattoferrina.



La lattoferrina ha chiaramente **benefici immunologici**, oltre ad avere un importante ruolo **antibatterico e antivirale**. Poiché è noto che interferisce con alcuni dei recettori utilizzati dai coronavirus, può contribuire utilmente alla prevenzione e al trattamento delle infezioni da questi ultimi. Il legame lattoferrina - HSPG (Heparan Sulfate Proteoglycans = proteoglicani molto espressi sulla superficie degli pneumotici) impedisce il primo contatto tra virus e cellule ospiti e quindi previene la successiva infezione. Gli stessi HSPG non sono sufficienti per l'ingresso di SARS-CoV. Tuttavia, nelle infezioni da SARS-CoV, gli HSPG svolgono un ruolo importante nel processo di ingresso cellulare. I siti di ancoraggio forniti dagli HSPG consentono il contatto iniziale tra il virus e le cellule ospiti e la concentrazione di particelle virali sulla superficie cellulare. Il SARS-CoV legato agli HSPG rotola quindi sulla membrana cellulare ed esegue la scansione di recettori di ingresso specifici, il che porta al successivo ingresso cellulare.





In **Ematologia**:

- l'*anemia sideropenica* è in assoluto la più frequente e diffusa malattia ematologica; è caratterizzata da carenza di Ferro, un elemento essenziale per la vita. In condizioni normali nel nostro corpo sono presenti circa 4-5 g di Ferro e la quantità che perdiamo viene reintegrata con gli alimenti ma, nel caso si vada incontro ad una momentanea carenza, questa viene compensata dalla mobilitazione del Fe in riserva: la lattoferrina lega il ferro e regola l'omeostasi cellulare e sistemica del ferro, ripristinando la quantità fisiologica di ferro nel sangue e prevenendo anche un eventuale sovraccarico dannoso di questo elemento nei tessuti.

In **Ginecologia**:

- durante la gravidanza circa il 40% delle donne va incontro ad anemia gravidica: la quantità di sangue nel corpo materno aumenta per sostenere la crescita del nascituro, di conseguenza aumentano anche le necessità di ferro.
- la *vulvovaginite* è una infiammazione della vulva e vagina contraddistinta per lo più da bruciore, prurito, perdite, gonfiore di grandi e piccole labbra. La lattoferrina è in grado di lisare la membrana batterica, inibendone la crescita, con azione battericida e antiinfiammatoria.
- la *candidosi* è un'infezione da funghi del genere *Candida*, la cui replicazione dipende dal Ferro. La lattoferrina sottrae ferro all'ambiente circostante
- la *cistite* è una infiammazione della vescica in genere associata ad una infezione batterica. La lattoferrina inibisce la formazione di biofilm patogeni.
- la *vulvodinia* è una condizione patologica che può interessare la vulva caratterizzata da dolore, bruciore e fastidio. La lattoferrina è indicata come coadiuvante nel trattamento della vulvodinia, poiché ha un potente effetto inibente le infezioni, ha attività batteriostatica, battericida, antivirale, antifungina, anti-infiammatoria, inibisce l'adesione e l'internalizzazione batterica e la formazione di biofilm

In **Endocrinologia e Dietologia**:

- la lattoferrina gioca un ruolo importante nella regolazione del *metabolismo lipidico*; essa infatti inibisce la lipogenesi (sintesi di lipidi) nel fegato con riduzione del peso e miglioramento dell'infiammazione che accompagna la steatosi epatica

In **Gastroenterologia**:

- la lattoferrina blocca la crescita batterica in quanto sottrae il ferro di cui i batteri necessitano per riprodursi e crescere, ed impedisce la proliferazione e formazione di biofilm patogeni in quanto attacca e lisa la membrana batterica.



- il *morbo di Crohn* è una malattia infiammatoria intestinale nella quale l'infiammazione cronica coinvolge tipicamente la parte inferiore dell'intestino tenue, l'intestino crasso o entrambi, ma può interessare qualsiasi parte del tratto digerente. La lattoferrina riduce l'infiammazione e la sopravvivenza intracellulare dei patogeni batterici
- la *diverticolite* è una patologia dell'apparato digerente, caratterizzata dall'infiammazione di uno o più diverticoli (estroflessione della mucosa). La lattoferrina incrementa la difesa batterica a discapito dei batteri patogeni.

In **Flebologia**:

- i depositi di ferro nell'*insufficienza venosa cronica* causano iperpigmentazione accompagnata da svariati sintomi come pesantezza delle gambe, formicolii, prurito, bruciori, dolori e crampi notturni, vene varicose, ulcerazioni. In questo quadro la lattoferrina risulta importante per la sua azione chelante il ferro.
- il *linfedema* è un edema dovuto ad una cattiva circolazione della linfa che si accumula nei tessuti formando un edema ad elevato contenuto proteico (albumina). La lattoferrina ha un ruolo importante in quanto nel fluido interstiziale si trovano depositi di ferro: gli ioni ferro attivano un processo di perossidazione che porta ad una graduale infiammazione di tutto il tessuto

in **Dermatologia ed Estetica**:

- la lattoferrina è utile anche nelle iperpigmentazioni cutanee a seguito di stravasamento ematico conseguente a traumi, interventi di chirurgia estetica o assunzione di farmaci; l'iperpigmentazione è legata ai depositi di ferro e in tale situazione risulta efficace l'azione della lattoferrina chelante il ferro. La iperpigmentazione cutanea è provocata anche dai raggi UV, alimentazione, inquinamento. La lattoferrina inibisce l'attività di degradazione del collagene da parte delle metalloproteasi, stimola la proliferazione di fibroblasti e cheratinociti e aumenta la sintesi dei componenti della matrice extracellulare (come il collagene e l'acido ialuronico). Essendo inoltre un potente antiossidante previene l'invecchiamento cutaneo inibendo la formazione dei radicali liberi.
- la *pannicolopatia edemato fibrosclerotica* o cellulite è una alterazione degenerativa del tessuto adiposo, nel quale sono presenti depositi di ferro. Questo, insieme ad altri fattori, porta alla formazione delle tipiche irregolarità cutanee come la pelle a buccia d'arancia. La lattoferrina inibisce la lipogenesi (sintesi di lipidi)
- esistono prove scientifiche che dimostrano una correlazione tra insufficienti quantità di ferro e perdita di capelli; in particolare la ferritina bassa può provocare un'alterazione del ciclo follicolare. La Lattoferrina è in grado di ottimizzare la carenza di Ferro e riduce anche la quantità dell'ormone epcidina responsabile della variazione nel normale e corretto trasporto del Ferro attraverso le cellule.

in **Odontoiatria:**

La lattoferrina viene utilizzata anche nel trattamento della malattia parodontale, grazie alla sua azione batteriostatica contro batteri che formano la placca, come *Streptococcus mitis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus salivarius* e *Streptococcus mutans*. Le proprietà batteriostatiche di LF sono confermate da prove cliniche. Il problema frequente dell'alitosi (cattivo odore orale) causato dal metabolismo batterico si riscontra in circa il 50% dei pazienti nel mondo, e nel 90% l'eziologia è correlata ai processi microbici nella cavità orale. È accompagnato dalla presenza di placca e tartaro, malattie parodontali, come la parodontite e infezioni che coinvolgono protesi, carie, ulcere alla bocca e ulcerazioni. In studi randomizzati, in pazienti con alitosi, la lattoferrina si è mostrata utile nella inibizione del cattivo odore.

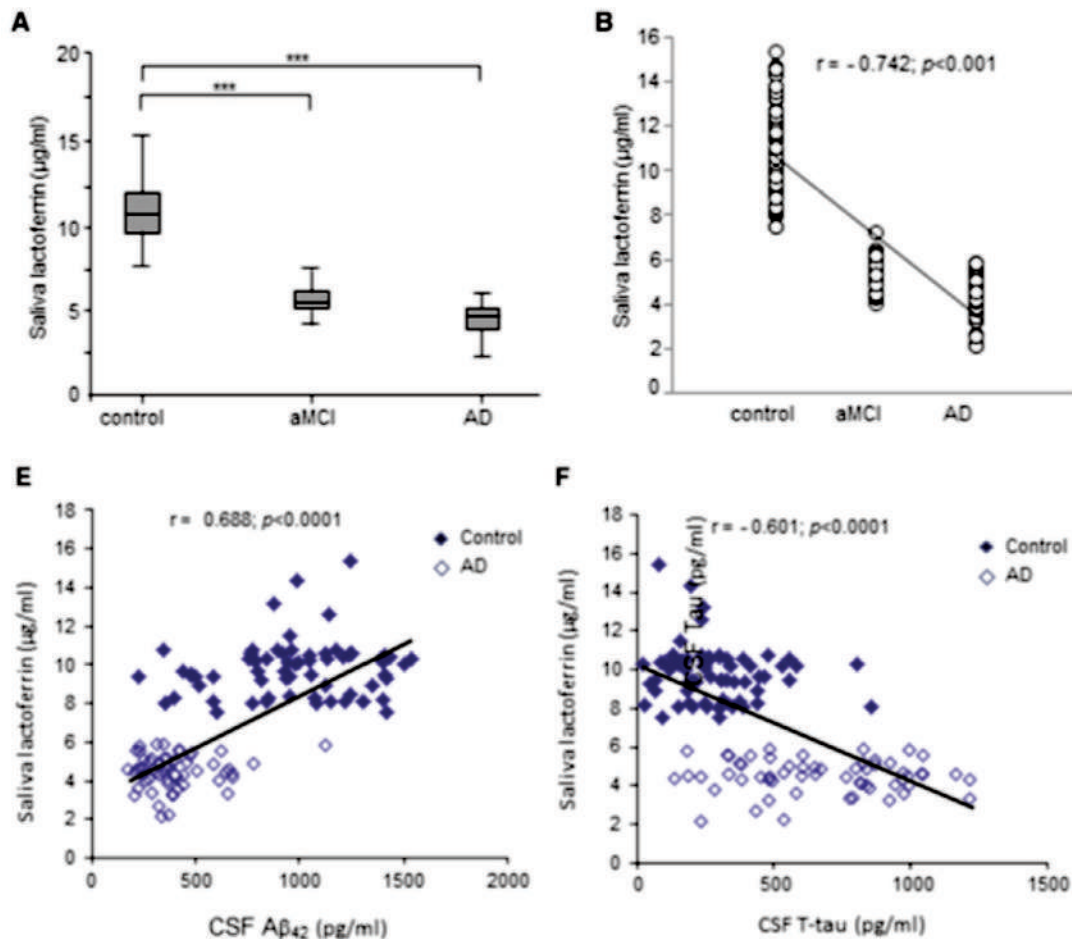
in **Neurologia:**

A livello cerebrale il ferro svolge funzioni essenziali nei processi di biosintesi di neurotrasmettitori, formazione di mielina, metabolismo energetico. Tuttavia l'eccesso di ferro nel cervello può causare danni neuronali e morte cellulare, perché il ferro (Fe^{2+}) aumenta lo stress ossidativo mediante la generazione di radicali liberi altamente citotossici. Molte patologie neurodegenerative tra cui anche l'Alzheimer e il Parkinson, sono caratterizzate da un accumulo di ferro nel cervello, un obiettivo promettente di trattamento potrebbe essere l'utilizzo di chelanti del ferro.

Livelli ridotti di lattoferrina salivare sono specifici per la malattia di Alzheimer

La malattia di Alzheimer (AD) è una delle malattie neurodegenerative più devastanti e rappresenta una delle principali preoccupazioni per la salute pubblica con oltre 30 milioni di persone colpite in tutto il mondo. La causa della malattia è ancora sconosciuta, ma l'ipotesi più accettata afferma che l'accumulo di amiloide- β ($A\beta$) nel cervello potrebbe inizialmente innescare la cascata patologica. Evidenze scientifiche suggeriscono che le infezioni batteriche e virali possono essere implicate nella patogenesi dell'AD. Nella cascata di eventi che precedono l'AD, i microrganismi orali e gastrointestinali possono svolgere un ruolo e diversi tipi di microbi hanno dimostrato di stimolare l'aggregazione e la deposizione di $A\beta$. Pertanto, può esistere un'interazione tra fattori di rischio genetici e ambientali, comprese le tossine e / o patogeni batterici, virali e fungini nella forma sporadica di AD a insorgenza tardiva che riflette la sua eziologia complessa e multifattoriale. La questione se le infezioni orali possano essere considerate un fattore di rischio per l'AD ha generato negli ultimi anni una notevole ricerca. Le proteine e i peptidi antimicrobici (APP), chiamati anche "agenti di difesa dell'ospite", sono le molecole effettive primarie dell'immunità innata. Un nuovo ruolo per le APP è stato proposto nella patologia dell'AD. Il ruolo emergente dei microbi e delle vie immunitarie innate nella patologia dell'AD suggerisce anche che le APP possono essere prese in considerazione per interventi terapeutici precoci in futuri studi clinici. Agenti patogeni e marker di infezioni cerebrali sono coinvolti nell'aggregazione dell'amiloide, rafforzando la possibile relazione tra AD e infezioni cerebrali. I biomarcatori che riflettono l'integrità del sistema immunitario innato potrebbero quindi essere utili sia per una diagnosi accurata che precoce, nonché per la prognosi della malattia. Un promettente candidato biomarcatore è la lattoferrina, precedentemente rilevata nelle placche senili, nei grovigli neurofibrillari e nella microglia del cervello di AD.

Poiché LF è uno dei principali peptidi antimicrobici nella saliva, rappresenta inoltre un importante elemento difensivo inducendo un ampio spettro di effetti antimicrobici contro batteri, funghi, protozoi, virus e lieviti. Gli effetti antimicrobici di LF sono conferiti dalla sua regione N-terminale con carica altamente positiva. Queste funzioni sono mantenute dai suoi prodotti di idrolisi, una serie di peptidi derivati da lattoferrina che, trattenendo la regione cationica N-terminale della proteina nativa, mantengono anche molte delle attività della lattoferrina e in alcuni casi possono essere anche più potenti del genitore proteina.



Livelli di lattoferrina salivare in pazienti con aMCI (disturbo cognitivo lieve), AD e controlli sani.

(A) I livelli di lattoferrina diminuiscono in aMCI e AD rispetto al gruppo di controllo; (B) Correlazione tra i livelli di lattoferrina nella saliva e il declino cognitivo nei gruppi aMCI e AD. I livelli di lattoferrina sembravano essere correlati negativamente con la gravità della malattia (analisi di correlazione tau di Kendall). La lattoferrina salivare è correlata in modo significativo con A β_{42} (E) e tau totale (tau è una proteina intracellulare, abbondante nei neuroni e nel sistema nervoso centrale) (F) nel liquido cerebrospinale (*la misura di A β_{42} e di Tau è di supporto alla diagnosi e al monitoraggio della malattia di Alzheimer*), sulla base dell'analisi di correlazione di Spearman.

La lattoferrina salivare classifica i pazienti con aMCI e AD da soggetti sani di controllo. L'accuratezza del rilevamento è uguale o superiore a quella ottenuta da altri studi pubblicati sul sangue e sul liquido cerebrospinale. Tuttavia, la saliva è di gran lunga più conveniente e più facile da ottenere e costa meno da acquisire rispetto al sangue e al liquido cerebrospinale. Inoltre, il biomarcatore è costituito da una singola proteina, la lattoferrina, a differenza di altre basate su un insieme di proteine, lipidi o array di RNA, rendendolo più utile per lo screening in studi clinici su larga scala e per un uso clinico futuro. Sono necessarie ulteriori analisi per valutare come il marker della lattoferrina salivare possa aiutare a differenziare tra AD e altre malattie neurodegenerative, inclusa la demenza con corpi di Lewy o la demenza frontotemporale. Bisognerà studiare la correlazione dei livelli di lattoferrina salivare con i biomarcatori fondamentali del CSF (fluido cerebrospinale) e la neuroimaging PET e le potenziali variabili confondenti, inclusi i disturbi di co-morbidità, lo stato fisiologico o la dieta. Questi nuovi studi sarebbero altamente raccomandati, fornendo una linea indicativa della capacità della lattoferrina salivare di identificare i pazienti affetti da aMCI / AD. Inoltre, può funzionare anche per identificare soggetti "apparentemente sani" che soffrono di AD preclinico in stadio avanzato o aMCI, un numero elevato dei quali è attualmente sottodiagnosticato. Si ritiene quindi che questi risultati possano rappresentare un progresso significativo nel consenso del National Institute on Aging e dell'Alzheimer's Association per i biomarcatori dell'AD preclinico.



GEFOLAT è un integratore alimentare a base di Lattoferrina.

INGREDIENTI: Lattoferrina; Eccipienti: amido pregelatinizzato; Capsula: gelatina naturale.

MODO D'USO: 1 capsula al giorno.

FORMATO: barattolo 60 capsule da 360 mg

PESO NETTO: 21,6 g

AVVERTENZE: Tenere fuori dalla portata dei bambini al di sotto dei 3 anni di età. Non superare la dose giornaliera consigliata. Conservare in luogo fresco e asciutto. Gli integratori alimentari non vanno intesi come sostituti di una dieta variata ed equilibrata e di uno stile di vita sano. La lattoferrina è una proteina estratta dal latte vaccino, pertanto se ne sconsiglia l'uso in soggetti con allergia alle proteine del latte e al lattosio.

Ingrediente	Per dose giornaliera (1 capsula)
Lattoferrina	200 mg



Informazioni riservate esclusivamente alla classe medica e agli operatori qualificati della medicina.
Nutrizione e farmacia. Vietata la diffusione al pubblico.



Prodotto in UE da **Polcaro Fitopreparazioni Srl** - Piazza S' Agnello, 9/D - 80030 Roccarainola (NA)
per conto di **GEFO Nutrition Srl**
distribuito da **GEFO Nutrition Srl** - Via Conocchiella, 8 - 80078 Pozzuoli - tel. 0815245448 - 0815246299 - cel. 3299535390
www.gefonutrition.it - info@gefonutrition.it