



EDITORIAL

Protective effects of human milk antimicrobial peptides against bacterial infection^{☆,☆☆}



Efeitos de proteção dos peptídeos antimicrobianos do leite humano contra infecções bacterianas

Anders P. Hakansson^{a,b}

^a Departamento de Microbiologia e Imunologia, Universidade de Buffalo, State University of New York, Buffalo, Estados Unidos

^b Centro Witebsky para Patogênese Microbiana e Imunologia, Universidade de Buffalo, State University of New York, Buffalo, Estados Unidos

A amamentação fornece uma abundância de moléculas para desenvolver de forma aprimorada os tecidos e órgãos do neonato. O leite humano contém várias moléculas bioativas que modulam o sistema imunológico, bem como moléculas com atividades antimicrobianas diretas e indiretas que evitam o supercrescimento de micro-organismos possivelmente patogênicos. A combinação de fatores imunomoduladores e antimicrobianos ajuda a criança a evitar o desenvolvimento de doenças inflamatórias e infecção infantil. Dessa forma, a alimentação de neonatos com fórmulas e outros substitutos está claramente relacionada a uma frequência cada vez maior de doenças inflamatórias, como alergias, colite, diabetes juvenil e câncer infantil, bem como uma frequência cada vez maior de infecções. Apesar de alguns dos mecanismos e moléculas envolvidos na proteção do leite materno contra infecções terem sido bem estudados, o quadro completo da biologia da proteção antimicrobiana do leite materno ainda não está claro.

Em um estudo publicado nesta edição do *Jornal de Pediatria*,¹ um grupo do Instituto Venezuelano de Investigações Científicas (IVIC) em Caracas, Venezuela,

conduzido pela Dra. Luz Thomas, apresenta evidências do papel potencial do peptídeo beta-defensina-2 (hBD-2) do leite materno na proteção antimicrobiana contra infecções entéricas e também potencialmente contra outras infecções. Os autores mediram a concentração de hBD-2 em 100 amostras de leite materno, 61 das quais eram de colostro e as restantes de leite maduro. Semelhantemente ao observado em um estudo anterior,² as amostras de colostro continham concentrações significativamente maiores de hBD-2 do que as amostras de leite maduro; contudo, as concentrações observadas aqui foram consideravelmente maiores em relação ao que havia sido previamente descrito, o que sugere uma possível contribuição de defensas derivadas do leite à defesa antimicrobiana do leite *in vivo*. Depois, os autores produziram hBD-2 recombinante e o testaram contra uma ampla gama de organismos entéricos possivelmente patogênicos, incluindo cepas de *Salmonella spp.* e *Escherichia coli*, bem como cepas de *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, e mostraram uma sensibilidade desses organismos ao hBD-2 que fazem com que as concentrações encontradas no leite materno tenham probabilidade de apresentar um efeito sobre esses organismos *in vivo*. Os resultados representam o primeiro relatório de níveis de defensina no leite de mulheres da América Latina e sugerem uma função para o hBD-2 na defesa contra infecções entéricas em neonatos. Essas informações estimularão estudos futuros sobre peptídeos antimicrobianos (AMPs) do leite desse e de outros grupos que aumentarão a compreensão da função dos AMPs tanto na modulação imunológica como na atividade antimicrobiana.

DOIs se referem aos artigos:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmedp.2014.05.013>,

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.10.001>

☆ Como citar este artigo: Hakansson AP. Protective effects of human milk antimicrobial peptides against bacterial infection. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91:4-5.

☆☆ Ver artigo de Baricelli et al. nas páginas 36-43.

E-mail: andersh@buffalo.edu

Para colocar esse trabalho em perspectiva, há fortes dados epidemiológicos que sugerem uma associação prejudicial entre a alimentação com fórmula e a infecção em neonatos.³⁻⁵ Ao comparar neonatos alimentados com fórmula e amamentados com leite materno, os neonatos amamentados apresentam menores incidências de infecções gastrointestinais, respiratórias, do trato urinário e outras e a taxa de mortalidade infantil é menor.⁶ As principais moléculas associadas a essa proteção são fatores antimicrobianos do leite materno que atuam indiretamente no bloqueio da aderência de bactérias às superfícies mucosas ou na neutralização de bactérias, como oligossacarídeos, glicocôjugados e imunoglobulinas, ou atuam diretamente matando micróbios, como a lactoferrina, a lisozima, peroxidases, ácidos graxos e outras moléculas.⁷ A proteção é melhorada ainda pelo fornecimento de fatores que modulam o sistema imunológico,^{5,8,9} como as citocinas e fatores de crescimento. Além disso, estudos recentes têm mostrado que o leite materno contém o seu próprio microbioma, que, quando fornecido ao neonato, ajuda a criar uma microflora saudável em seu intestino e outros tecidos, o que também ajuda a aprimorar o desenvolvimento do sistema imunológico do neonato e proteger contra o crescimento excessivo de bactérias patogênicas.^{10,11}

O papel do leite como uma fonte de AMPs e na proteção contra infecção não tem sido muito investigado. Estudos iniciais que investigam a expressão de defensinas no epitélio mamário encontraram expressão de hBD-1, mas não de hBD-2.¹² De fato, o maior peptídeo beta-defensina produzido no leite parece ser o hBD-1.^{2,13} No entanto, Armogida et al. identificaram a expressão do gene *hbd-2* em 15% das células epiteliais mamárias investigadas¹⁴ e Wang et al. foram, recentemente, o primeiro grupo a mostrar secreção do hBD-2 no leite.²

Os AMPs são moléculas multifuncionais de defesa.¹⁵ Além de sua atividade antimicrobiana, modulam o sistema imunológico ao ativar células imunes contra organismos patogênicos. Sua importância na defesa contra infecções de revestimentos mucosos, como pele, trato respiratório e intestino, tem sido claramente demonstrada com modelos de animais em que os genes para as defensinas ou catelicidinas do rato foram eliminados ou tiveram sua expressão reduzida. Esses estudos têm mostrado a importância dos AMPs contra várias infecções, incluindo as causadas por *E. coli* O157:H7, *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus pneumoniae*,¹⁶⁻¹⁸ e defensinas e moléculas semelhantes são conhecidas por sua contribuição para a limpeza bacteriana no intestino e pulmão.¹⁹ Para concluir, as informações fornecidas por Baricelli et al.¹ na atual edição deste jornal devem atuar como intensificadoras de estudos futuros no campo, por várias razões. Primeiro, mais estudos aumentarão nossa compreensão da complexa biologia do leite materno e de seu papel antimicrobiano no intestino e em outros tecidos mucosos e, segundo, o estudo de AMPs, incluindo defensinas, está se tornando cada vez mais interessante porque são potenciais antibióticos em uma era de resistência antibiótica.²⁰

Conflitos de interesse

O autor declara não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Baricelli J, Rocafull MA, Vázquez D, Bastidas B, Báez-Ramirez E, Thomas LE. β -defensin-2 in breast milk displays a broad antimicrobial activity against pathogenic bacteria. *J Pediatr* (Rio J). 2015;91:36-43.
2. Wang XF, Cao RM, Li J, Wu J, Wu SM, Chen TX. Identification of sociodemographic and clinical factors associated with the levels of human β -defensin-1 and human β -defensin-2 in the human milk of Han Chinese. *Br J Nutr*. 2014;111:867-74.
3. Beaudry M, Dufour R, Marcoux S. Relation between infant feeding and infections during the first six months of life. *J Pediatr*. 1995;126:191-7.
4. Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen-Rivers LA. Differences in morbidity between breast-fed and formula-fed infants. *J Pediatr*. 1995;126:696-702.
5. Hanson LA, Korotkova M. The role of breastfeeding in prevention of neonatal infection. *Semin Neonatol*. 2002;7:275-81.
6. Victora CG, Smith PG, Vaughan JP, Nobre LC, Lombardi C, Teixeira AM, et al. Evidence for protection by breast-feeding against infant deaths from infectious diseases in Brazil. *Lancet*. 1987;2:319-22.
7. Lönnerdal B. Bioactive proteins in breast milk. *J Paediatr Child Health*. 2013;49:1-7.
8. Newburg DS, Walker WA. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatr Res*. 2007;61:2-8.
9. Kelly D, Coutts AG. Early nutrition and the development of immune function in the neonate. *Proc Nutr Soc*. 2000;59:177-85.
10. Civardi E, Garofoli F, Tzialla C, Paolillo P, Bollani L, Stronati M. Microorganisms in human milk: lights and shadows. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26:30-4.
11. Hunt KM, Foster JA, Forney LJ, Schütte UM, Beck DL, Abdo Z, et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS One*. 2011;6:e21313.
12. Tunzi CR, Harper PA, Bar-Oz B, Valore EV, Semple JL, Watson-MacDonell J, et al. Beta-defensin expression in human mammary gland epithelia. *Pediatr Res*. 2000;48:30-5.
13. Jia HP, Starner T, Ackermann M, Kirby P, Tack BF, McCray PB Jr. Abundant human beta-defensin-1 expression in milk and mammary gland epithelium. *J Pediatr*. 2001;138:109-12.
14. Armogida SA, Yannaras NM, Melton AL, Srivastava MD. Identification and quantification of innate immune system mediators in human breast milk. *Allergy Asthma Proc*. 2004;25:297-304.
15. Metz-Boutigue MH, Shooshtarizadeh P, Prevost G, Haikel Y, Chich JF. Antimicrobial peptides present in mammalian skin and gut are multifunctional defence molecules. *Curr Pharm Des*. 2010;16:1024-39.
16. Chromek M, Arvidsson I, Karpman D. The antimicrobial peptide cathelicidin protects mice from *Escherichia coli* O157:H7-mediated disease. *PLoS One*. 2012;7:e46476.
17. Nizet V, Ohtake T, Lauth X, Trowbridge J, Rudisill J, Dorschner RA, et al. Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature*. 2001;414:454-7.
18. Merres J, Höss J, Albrecht LJ, Kress E, Soehnlein O, Jansen S, et al. Role of the cathelicidin-related antimicrobial peptide in inflammation and mortality in a mouse model of bacterial meningitis. *J Innate Immun*. 2014;6:205-18.
19. Moser C, Weiner DJ, Lysenko E, Bals R, Weiser JN, Wilson JM. beta-defensin 1 contributes to pulmonary innate immunity in mice. *Infect Immun*. 2002;70:3068-72.
20. Steckbeck JD, Deslouches B, Montelaro RC. Antimicrobial peptides: new drugs for bad bugs? *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14:11-4.