

پروتئین لاکتوفرین (Lf) شیر و تاثیر آن در بالابردن سیستم ایمنی بدن

مهناز خدایی^۱، وحید مفید^۲، عطیه حبیبی^۳، سپیده رسایی^۴، الهام مدیری^۵، کوروش اقبال طلب^۶

چکیده

امروزه افزایش دانش در خصوص رژیم های غذایی و سلامت، منجر به توجه بیشتر محققان به ارتقا کیفی محصولات غذایی شده است. طی دو دهه گذشته صنعت جهانی لبنیات نیز توجه ویژه ای به سمت تولید محصولات با ارزش افزوده و تغییر مسیر از تولیدات رایج به سمت محصولات کیفی و اقتصادی داشته است. از اینرو بخش قابل توجهی از درآمد در صنعت لبنیات، از طریق پروتئین های ویژه به دست می آید. پروتئین های شیر قوام و ویژگی های حسی محصولات لبنی مختلف را تقویت می کند. در این میان لاکتوفرین بیشترین خاصیت ضد میکروبی را از خود نشان داده است. از این خاصیت لاکتوفرین در تولیدات غذایی، بسته بندی و دارو استفاده می گردد. اتصال لاکتوفرین به آهن منجر به کاهش رشد و توسعه برخی عوامل میکروبی از جمله *Escherichia Salmonella spp*, *Bacillus subtilis* و *Shigella dysenteriae* *Bacillus stearothermophilus coli* می شود. از سویی دیگر گزارش های علمی بر تاثیر لاکتوفرین بر برخی عوامل بیماری زای ویروسی دلالت دارد. با توجه به معضل جهانی بیماری کرونا، لزوم بررسی همه جانبه اثرات مصرف لاکتوفرین بر عامل این بیماری به عنوان راهکاری موثر احساس می شود. تاثیر مثبت لاکتوفرین بر کنترل فعالیت عوامل ویروسی مشابه با کرونا گزارش شده است، لذا به نظر می رسد مصرف این پروتئین لبنی بر کنترل فعالیت این عامل بیماری می تواند موثر باشد.

کلمات کلیدی: لاکتوفرین، ضد سرطان، بسته بندی، سیستم ایمنی، ضد ویروس.

^۱ معاونت آموزش و تحقیقات، پگاه تهران، ایران. mahnaz.khodai@gmail.com

^۲ استادیار دانشکده تغذیه و صنایع غذایی و انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ایران. Vmofid@sbm.ac.ir

^۳ کارشناس تحقیق و توسعه، پگاه تهران، ایران. ati.habibi2017@gmail.com

^۴ کارشناس تحقیق و توسعه، پگاه تهران، ایران. sep.rasa@gmail.com

^۵ مشاور در امور تحقیق و توسعه، پگاه تهران، ایران. elham64ir@yahoo.com

^۶ مدیر تحقیق و توسعه، پگاه تهران، ایران. k.kourosheghbak@yahoo.com

(نویسنده مسئول: شرکت پگاه تهران - دپارتمان معاونت آموزش و تحقیق و توسعه <http://tehran.pegah.ir>)

مقدمه

استفاده از مواد نگه دارنده شیمیایی در غذاهای فراوری شده وضعیت ناخوشایندی را برای مصرف کنندگان ایجاد کرده به طوریکه تقاضا برای فراورده های غذایی طبیعی روز به روز رو به افزایش است. بنابراین علاقه زیادی در محققان جهت کشف آنتی بیوتیک های طبیعی و استفاده از آن وجود دارد (Perez Espitia et al, 2012). در حال حاضر بحران پیش روی معرفی آنتی بیوتیک های جدید در بازار، مقاومت می باشد که به یک فاجعه جهانی مبدل شده است. استفاده بیش از حد یا استفاده نادرست از آنتی بیوتیک ها منجر به مقاومت باکتری ها به این فراورده های ضد میکروبی شده است. در حال حاضر پیشگیری، کنترل رشد، انتخاب و توسعه مقاومت به آنتی بیوتیک ها در صنایع غذایی نیز مورد توجه است (Capita and Alonso-Calleja, 2013.& Francis et al, 2012). در نتیجه استفاده از مواد افزودنی طبیعی به دلیل آگاهی مردم در خصوص رژیم های غذایی متفاوت و سالم جذابیت بیشتری پیدا کرده است. در طول دو دهه گذشته گروه بزرگی از ترکیبات طبیعی با وزن مولکولی کم، از گیاهان و حیوانات استخراج گردیده که فعالیت های ضد میکروبی از خود نشان دادند. در میان آن ها، پپتیدهای کاتیونی به طور گسترده شناخته شده اند. به نظر می رسد این ترکیبات می توانند در آینده به عنوان یک جایگزین جدید و نوآورانه برای آنتی بیوتیک های شیمیایی به شمار رفته و مورد استفاده قرار گیرند (امیری و همکاران، ۱۳۹۲).

با افزایش دانش روز مشخص شد که رژیم های غذایی نامناسب و نامتعادل عامل برخی بیماری های مزمن به شمار می روند. علاوه بر پیشگیری از بیماری از نقش غذا به عنوان عامل بهبود دهنده سلامتی نیز یاد شده است (Rogeli, 2000). در این راستا شیر و فراورده های لبنی به عنوان ماده غذایی فراسودمند شناخته شده اند به طوریکه استفاده از آنها اثر مستقیم و قابل توجهی بر سلامت می گذارد. همانطور که اشاره شد فراورده های لبنی تاثیر قطعی در سلامت، حفظ آن، بقا و طول عمر دارند، حفظ سلامت دندان ها و استخوان ها، مقابله با پوکی استخوان، فشار خون بالا و دیابت نوع ۲ از آن جمله است (اسمعیلی و همکاران، ۱۳۹۱). از سویی دیگر مطابق گزارش اسمعیلی و همکاران (۱۳۹۱) برخی ترکیبات شیر و فراورده های لبنی که به طور ذاتی و یا افزودنی در آن وجود دارند در پیشگیری از خطر بروز سرطان ها نقش ایفا می کنند. شیر و فراورده های لبنی را می توان متعلق به خانواده غذاهای کاربردی با پپتید های فعال زیستی، باکتری های پروبیوتیک، آنتی اکسیدان ها، کلسیم قابل جذب، اسید لینولئیک و سایر اجزای فعال بیولوژیکی دانست (Rogeli, 2000).

پروتئین های شیر قوام و ویژگی های حسی محصولات لبنی مختلف را تقویت می کند. لاکتوفرین و کازئین از مهم ترین پروتئین ها در شیر محسوب می شوند. در این میان لاکتوفرین، بیشترین خاصیت ضد میکروبی را از خود نشان داده است. لاکتوفرین، پروتئینی چند عملکردی با خواص مفید زیاد می باشد که می تواند به عنوان کاندید مناسبی جهت کاربردهای بالینی و تجاری به شمار رود (امیری و همکاران، ۱۳۹۲). لاکتوفرین در پروتئین آب پنیر، انواع ترشحات بدن از جمله اشک، مخاط و در غلظت های بالاتر در شیر دیده می شود (Khan et al, 2001). میزان لاکتوفرین در ترشحات موکوسی ناچیز است (امیری و همکاران، ۱۳۹۲). همانطور که بیان شد لاکتوفرین به عنوان یک پروتئین چندمنظوره در نظر گرفته شده و تا کنون چندین نقش بیولوژیکی مانند فعالیت های ضد باکتری، ضد ویروسی، ضد قارچی، ضد التهابی، ضد تومور، آنتی اکسیدان و فعالیت های ایمنی و آنزیمی برای آن تعریف شده است.

پروتئین های ضد میکروبی شیر

پروتئین شیر به طور تقریبی حاوی ۲۰٪ پروتئین آب پنیر و ۸۰٪ کازئین است. پروتئین های آب پنیر می توانند تعداد زیادی از پپتید های زیستی را که دارای اثرات فیزیولوژیکی در بدن انسان هستند ارتقا داده و یا فعال کنند. این پپتید ها به طور عمده بر روی سیستم عصبی، سیستم قلبی عروقی، سیستم ایمنی بدن از طریق فعالیت ضد میکروبی و ضد ویروسی موثر هستند (Madureira et al, 2010).

در دسته بندی جزئی تر، پروتئین های مهم شیر شامل لاکتوفرین، ترانسفرین، فریتین، ایمونوگلوبولین ها، پروتئوز کالمدیوم، پرولاکتین و پپتون می باشد (Park et al, 2007). در این بین لاکتوفرین خواص درمانی زیادی از جمله خاصیت ضد قارچی، ضد باکتریایی، ضد انگلی، ضد ویروسی و ضد تومور دارد و بر رشد استخوان موثر است. بررسی ها نشان می دهد استفاده از لاکتوفرین در دنیا رو به افزایش بوده و امکان به کارگیری آن در مقیاس تجاری وجود دارد (Tomita et al, 2009).

گلیکو-ماکرو پپتید، یک پپتید کاپاکازئین است که پتانسیل ضد لختگی و ضد باکتریایی از خود نشان داده است. آلفا لاکتابومین نیز خاصیت ضد توموری، ضد ویروسی و ضد استرس از خود نشان می دهد. این پروتئین همچنین باعث کاهش فشار خون در موش، و افزایش وزن مناسب در کودکانی که سوء تغذیه دارند می شود. از لیزوزیم در فرمولاسیون غذای نوزادان و در اختلالات پوسیدگی دندان استفاده می شود. لاکتوپراکسیداز نیز خاصیت ضد

باکتریایی از خود نشان داده است. مطابق بررسی ها لاکتو پراکسیداز و لیزوزیم رفتار مشترکی با لاکتوفرین در کنترل رشد باکتری نشان می دهند (Sofos et al, 1998).

لاکتو فرین

لاکتوفرین برای اولین بار از شیر گاو توسط سورنسون و سورنسن در سال ۱۹۳۹ استخراج شد (Adlerova et al, 2008). مطابق بررسی ها در شیر اغلب پستانداران این ترکیب پروتئینی وجود دارد. به طور مثال راعی به نقل از دو و همکاران (۲۰۱۷) گزارش کرد که غلظت لاکتوفرین در شیر شتر ۶-۲ میلی گرم بر میلی لیتر، شیر انسان ۵-۱ میلی گرم بر میلی لیتر و شیر گاو ۰,۴۰ - ۰,۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر می باشد (راعی و همکاران، ۱۳۹۷). لاکتوفرین متعلق به پروتئین خانواده ترانسفرین است (Marchewka et al, 2012). به عنوان مهم ترین پروتئین با قابلیت اتصال به آهن شناخته شده است (Collins et al, 2018). لاکتوفرین یک گلیکو پروتئین با وزن مولکولی ۸۰ کیلو دالتون می باشد. لاکتوفرین با جستجوی آهن های آزاد و ترکیب با آنها مانع انجام واکنش های رادیکال آزاد شده و نقش آنتی اکسیدانی ایفا می کند. قابلیت ترکیب لاکتوفرین با آهن بر فعالیت باکتری ها نیز اثر گذاشته در نتیجه از طریق محدودیت دسترسی به آهن ضروری برای تغذیه، موجب مهار رشد باکتری می گردد. البته مشخص گردیده است که این پروتئین از طریق مکانیزم های غیر وابسته به آهن نیز موجب از بین رفتن برخی باکتری ها می گردد، در این راستا میتوان به کنترل *Streptococcus mutanus* در نتیجه تعامل این پروتئین با سطح سلول اشاره کرد. به علت موقعیت استراتژیک لاکتوفرین در سطح مخاط، یکی از اولین سیستم های دفاعی است که از ورود عوامل مهاجمی و میکروبی جلوگیری می کند (امیری و همکاران، ۱۳۹۲). جدول (۱) به معرفی برخی خصوصیات لاکتوفرین و مکانیزم عمل آن اشاره دارد.

جدول ۱: نقش فیزیولوژیکی و مکانیسم عمل لاکتوفرین (منبع امیری، ۱۳۹۲)

نقش فیزیولوژیکی	مکانیسم عمل
جذب آهن	افزایش حلالیت و جذب بواسطه گیرنده
آنتی اکسیدان	اتصال به غشای سلول و بدام انداختن آهن
ضدمیکربی	جلوگیری از رشد میکروب ها بوسیله اتصال به آهن، (آن را از دسترس میکروب ها دور نگه میدارد) از هم پاشیدگی غشای سلول باکتری بوسیله برقراری برهمکنش با ملکول های سطحی غشا
ضد ویروسی	جلوگیری از اتصال ویروس مهار همانند سازی ژنوم ویروس
ضد التهابی	کاهش سابتوکاپن های التهابی تحریک سلول های کشنده طبیعی
ضد توموری	تنظیم بیان پروتئین های G1 مهار VEGF وابسته به آنژیورنز افزایش آپوپتوز سلولهای توموری

مطابق بررسی ها لاکتوفرین شیر شتر بیشترین خاصیت ضد باکتریایی را داراست (Shin et al, 1998). همانطور که ذکر شد از مهمترین خصوصیات لاکتوفرین می توان به خاصیت ضد التهابی و ضد باکتریایی اشاره کرد. نقش محافظتی در برابر عفونت دستگاه گوارش و همچنین بهبود عملکرد سیستم ایمنی از دیگر خصوصیات این پپتید به شمار می رود (Manzoni, 2019 & Joslin et al, 2002).

لاکتوفریسین گاوی (LfcinB) دارای اثرات سیتوتوکسیک در برابر بسیاری از انواع مختلف سلول های سرطانی در موش و انسان است (Gifford et al, 2005). لاکتوفریسین یک پپتید ضد میکروبی است که از هیدرولیز لاکتوفرین و یک پروتئین متصل شونده به آهن تولید می شود. این پپتید در گرانول های ترشحی نوتروفیل ها و در مایعات مترشحه مانند شیر و بزاق وجود دارد. تحقیقات نشان می دهد مصرف لاکتوفریسین موجود در شیر گاو در بلند مدت می تواند با طولانی کردن فرایند تکثیر سلولی، زمان مناسب جهت ترمیم DNA را فراهم کند که این امر موجب جلوگیری از ایجاد و پیشرفت سلول های سرطانی می شود (Freiburghau et al, 2009).

در سال ۲۰۱۸ نیز اثرات سیتوتوکسیک مستقیم این پپتید بر روی رده سلولی HNSCC مقاوم و حساس به سیس پلاتین، بررسی شد که با کاهش IL-6 و PD-L1 همراه بود و این بدان معناست که LfcinB ممکن است بر مقاومت در برابر سیس پلاتین غلبه کند. در موش‌هایی که رشد HNSCC گزنو گرافت مقاوم به سیس پلاتین داشتند، پس از تزریق LfcinB به مدت سه روز در مقایسه با حیوانات گروه کنترل، کاهش قابل توجهی در حجم تومور مشاهده گردید (Zhang et al, 2018). در مطالعه دیگری استفاده از مشتقات دایمریک و تترامریک حاوی موتیف RRWQWR از LfcinB بر روی سل‌لاین‌های سرطان سینه یعنی MDA-MB-468 و MDA-MB-231 استفاده گردید و در هر دو مورد سایتوکسیسیتی بر روی سلول‌ها ارزیابی شد. پژوهشگران در این بررسی شاهد اثرگذاری این مشتقات در از بین رفتن سل‌لاین‌های سرطانی بودند (Vargas Casanova et al, 2017). لاکتوفرین از اپیتلیوم روده محافظت می‌کند و بازبایی عملکرد سیستم ایمنی بدن در حیوانات را تحریک می‌کند. همچنین مطابق گزارش‌ها در درمان هپاتیت C نقش دارد. برخی بررسی‌ها بر تاثیر مثبت این پپتید بر بیماران آلزایمری نیز اشاره دارد (Mohamed et al, 2019). در عین حال لاکتوفرین ماده زیست‌فعالی است که علی‌رغم فعالیت مهم و چندگانه، در برابر تنش‌های محیطی حساس بوده لذا در صورت مصرف در فراورده‌های غذایی و دارویی نیاز به ریز پوشانی دارد (Jafari et al, 2008).

کاربرد لاکتوفرین در صنایع غذایی

نتایج بررسی مصرف مقادیر مختلف لاکتوفرین در پنیر، نشان داد که با افزایش مقادیر لاکتوفرین رشد باکتری‌ها در این فراورده لبنی کاهش یافته، در نتیجه ماندگاری پنیر بیشتر شد (Shashikumar and Puranik, 2011). در مطالعه دیگری، فعالیت ضد میکروبی لاکتوفرین به همراه آب هویج نیز گزارش شده است (Chantaysakorn and Richter, 2000). ژاپن و بسیاری از کشورها از لاکتوفرین به عنوان یک ماده کاربردی برای نگهداری بیولوژیکی ماست و سایر فراورده‌های غذایی استفاده می‌کنند (Wakabayashi et al, 2006). خواص مفید و خوب لاکتوفرین منجر به استفاده از آن در نوشیدنی‌های فراسودمند گردیده است (راعی و همکاران، ۱۳۹۷). اخیراً نیز مشخص شده است که تغذیه خوراکی لاکتوفرین اثرات مفیدی از جمله تعدیل عملکرد سیستم ایمنی دارد به طوری که امروز به عنوان مکمل غذایی انسان و حیوان به کار می‌رود (شعربافی و همکاران، ۱۳۹۰). امروزه چگونگی استفاده از لاکتوفرین در بسته بندی مواد غذایی نیز مورد توجه است. به طور مثال در یک مطالعه، استفاده ترکیبی از لاکتوفرین و لیزوزیم در فیلم کیتوزان به طور قابل توجهی رشد *L. monocytogenes* و

E. coli را کاهش داد (Brown et al, 2008) و یا در ابداع دیگری استفاده از فیلم با روکش لیزوزیم و لاکتوفرین در بسته بندی فیله های ماهی سالمون بر باکتری های تولید کننده سولفید هیدروژن بسیار موثر گزارش شد (Rollini et al, 2016).

کاربرد های درمانی لاکتوفرین

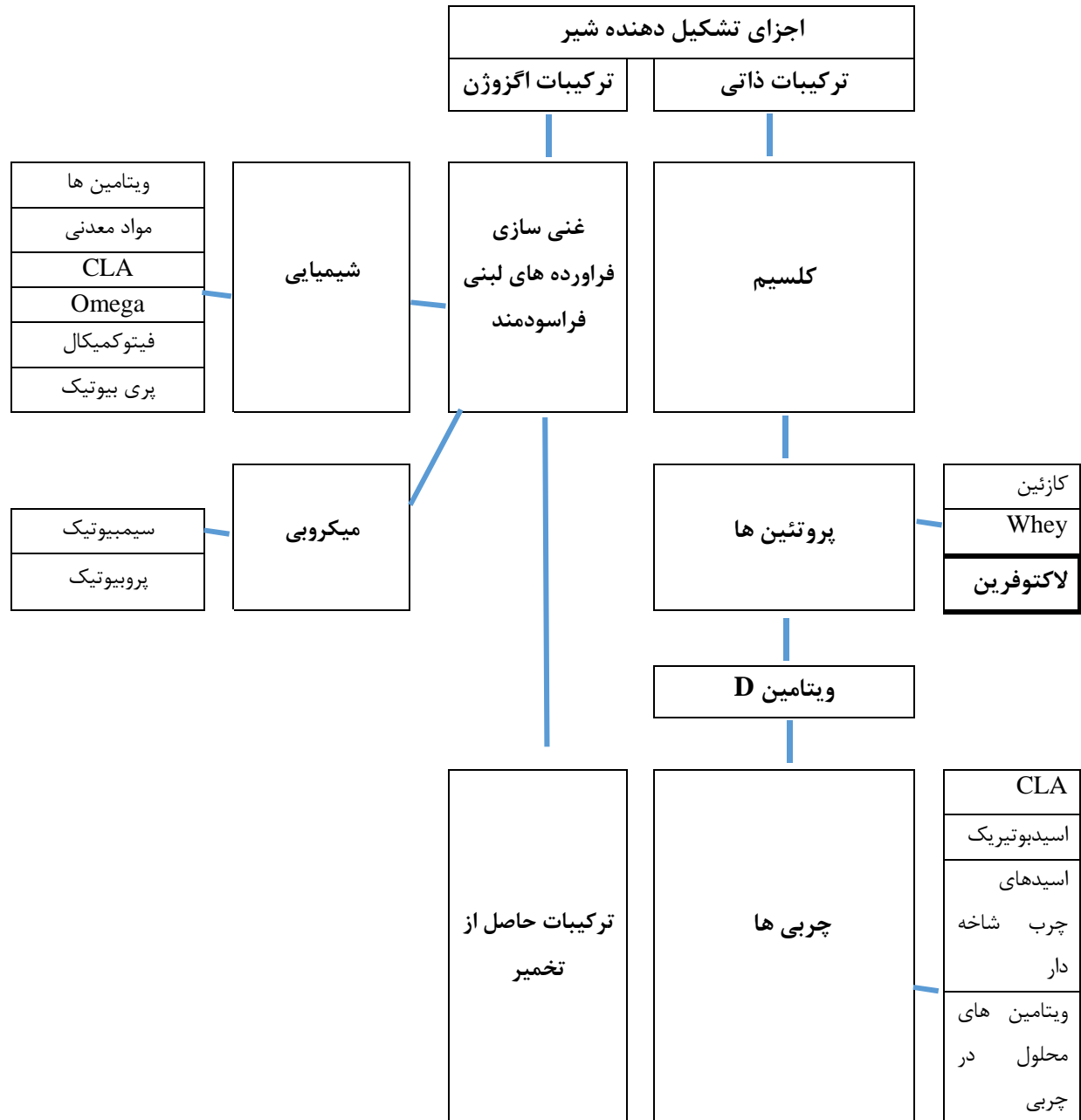
لاکتوفرین گاو (blf) از آب پنیر و شیر بدون چربی به منظور استفاده در مواد غذایی و یا کاربرد دارویی استخراج می شود و از آن در رژیم های غذایی خاص، غذای کودک، غذاهای رژیمی، محصولات لبنی، ماست، دوغ و حتی آدامس استفاده می شود. تاثیر لاکتوفرین بر روی رشد و تکثیر عوامل عفونی مختلف مانند باکتری های گرم منفی و مثبت، تک یاخته و ویروس، انگل و قارچ به اثبات رسیده است (شعربافی و همکاران، ۱۳۹۰). محققین اظهار کردند لاکتوفرین موجب از بین رفتن *E. coli* در روده نوجوانان می شود (Wisgrill et al, 2018). تاثیر لاکتوفرین بر *Streptococcus mutans*، *Salmonella enterica sv Typhimurum* و *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* بررسی شد و بر روی این پاتوژن ها موثر بود (Velusamy et al., 2014).

لاکتوفرین به صورت بالقوه برای محافظت در برابر آسیب های استخوانی مناسب می باشد. پوکی استخوان یک بیماری شایع بوده و مشخصه آن کاهش توده استخوانی است (García-Montoya et al, 2012). در ایران بیش از ۷۰ درصد زنان و ۵۰ درصد مردان بالای ۵۰ سال به پوکی استخوان مبتلا هستند (Aala et al, 2009). ارزیابی های علمی نشان می دهد کاهش حجم استخوان در نتیجه عدم تعادل بین فعال سازی استئوبلاست ها و استئوکلاست ها می باشد. این پروتئین (لاکتوفرین) با افزایش تکثیر و تمایز استئوبلاست ها و مهار رشد استئوکلاست ها بر استخوان سازی موثر واقع می شود (استئوکلاست ها مسئول تجزیه ماده زمینه استخوان در هنگام استخوان سازی هستند. نقش استئوکلاست ها بلعکس می باشند) (Wang and McCauley, 2011).

لاکتوفرین از طریق خاصیت آنتی اکسیدانی، ضد باکتریایی و ضد سرطانی، سیستم ایمنی بدن را بهبود و تقویت می کند (Guan et al, 2012). بر طبق بررسی ها، تقریباً ۳۰ تا ۴۰ درصد موارد سرطان از طریق اصلاح عوامل تغذیه ای و الگوی مصرف مواد غذایی قابل پیشگیری می باشد (اسمعیلی و همکاران، ۱۳۹۱).

نتایج تحقیقات بر تاثیر شیر و فراورده های لبنی بر بهبود سرطان اشاره کرده است. نتایج مطالعات نشان دادند که مصرف روزانه شیر در دوران کودکی ممکن است شیوع سرطان روده بزرگ را کاهش دهد (Cox and Sneyd, 2011). مطالعات متعدد بالینی نشان می دهد که مصرف کلسیم و فراورده های لبنی سبب کاهش تکثیر سلولی در روده بزرگ و راست روده می شود (Ahearn et al, 2011). برخی اجزای تشکیل دهنده چربی در محصولات

لبنی مانند لینولئیک اسید کنژویه (CLA) یا بوتیریک اسید اثر محافظتی در مقابل خطر بروز سرطان دارند (Liew et al, 1995). برطبق گزارش اسمعیلی و همکاران (۱۳۹۱) کاهش خطر بروز بسیاری از سرطان ها به دلیل مصرف لبنیات ناشی از حضور ترکیباتی مانند ویتامین D، اسید لینولئیک، کلسیم و پروتئین هایی مانند کازئین، پروتئین های آب پنیر و لاکتوفرین است که به طور بالقوه دارای خاصیت ضد سرطانی می باشد. فرآورده های فراسودمند و یا محصولات تخمیری در تشدید این شرایط نقش بسزایی دارند. در این گزارش ترکیبات موثر شیر در پیشگیری از بروز سرطان در قالب شکل (۱) طبقه بندی گردید.



شکل ۱: ترکیبات موثر شیر در پیشگیری از بروز سرطان (منبع: اسمعیلی و همکاران، ۱۳۹۱)

در برخی منابع به اثرات پیشگیرانه فرایند تخمیر (محصولات لبنی) در ابتلا به سرطان اشاره شده است. به نظر می‌رسد باکتری‌های موجود در استارتر و یا متابولیت‌های ناشی از آن موجب این تاثیر می‌گردند. این اثر محافظتی همراه با پرو بیوتیک‌ها به طور معنی داری بهبود می‌یابد. این خصوصیت به همراه نقش لاکتوفرین نشان دهنده تاثیر مثبت مصرف فراورده‌های تخمیری لبنی در کنترل سرطان می‌باشد. فراورده‌های لبنی تخمیری حاوی (باکتری‌های لاکتیکی) LAB می‌باشند که با افزایش فعالیت آنزیم‌های اکسیداتیو و یا تعدیل استرس اکسیداتیو همچنین تقویت سیستم ایمنی، بدن را در مقابل صدمات ناشی از ترکیبات سرطان‌زا محافظت می‌کند (Burns and Rowland, 2000). در این راستا گزارش‌های علمی در خصوص سرکوب سرطان در جوندگان، مهار فعالیت آنزیم‌های مرتبط با سرطان و اتصال به آمین‌های هتروسیکلیک جهش‌زا و سرطان‌زا در اثر استفاده از فراورده‌های لبنی تخمیری وجود دارد (Lim et al, 2002., Knasmuller et al, 2001. & Kato et al, 1994).

خواص ضد ویروسی لاکتوفرین

برای اولین بار اثر آنتی ویروسی لاکتوفرین توسط گروه Broxymeyer و در سال ۱۹۸۰ مورد مطالعه قرار گرفت (Lu et al, 1985). اثر لاکتوفرین بر روی ویروس پاپیلوما، عامل سرطان دهانه رحم، به اثبات رسیده است (Mistry et al, 2007). مطابق بررسی‌ها، لاکتوفرین شیر شتر در درمان هیپاتیت C نیز موثر است و در درمان‌های سنتی نیز از آن استفاده می‌شود (Kaito et al, 2007). لاکتوفرین بر روی ویروس‌های روده موثر است (McCann et al, 2003) و می‌تواند تاثیر مثبتی در بهبود تومور روده کوچک داشته باشد (Parodi, 2007. & Buccigrossi et al, 2007). نوروویروس یک پاتوژن نوظهور انسانی است که می‌تواند موجب شیوع بیماری گاستروانتریت (التهاب روده ای) در دنیا شود. بررسی‌ها نشان می‌دهد که مصرف لاکتوفرین شیوع گاستروانتریت ویروسی در کودکان را کاهش می‌دهد این تاثیر در سایر گروه‌های سنی نیز مشاهده شده است (Wakabayashi et al, 2014). تحقیقات همچنین بر نقش حفاظتی لاکتوفرین در برابر کوید سارس (SARS-CoV) اشاره دارد. لانج و همکاران (۲۰۱۱) بیان داشتند که احتمالاً لاکتوفرین با جلوگیری از اتصال پروتئین‌های سطحی عامل بیگانه به سلول میزبان مانع بیماری‌زایی ویروس سارس می‌گردد. مطالعات بر نقش لاکتوفرین در جلوگیری از ورود ویروس به سلول و سرکوب فرایند تکثیر ویروس اشاره دارد (Lang et al, 2011. & Puddu et al., 1998).

جمع بندی

تکنولوژی های جدید برای حل مسائل زیستی و حفاظتی مواد غذایی در کشورهای درحال توسعه نیز همانند (کشورهای) توسعه یافته مورد نیاز است. هزاران نفر به دلیل عدم رعایت بهداشت در زنجیره مواد غذایی از بین می روند. لاکتوفرین خواص شگفت انگیزی دارد از جمله آنتی اکسیدان، ضد عفونی، ضد سرطان و می تواند به عنوان جایگزین مناسبی برای آنتی بیوتیک ها باشد. به عنوان یک پروتئین متصل شونده به آهن برای درمان کم خونی نیز می تواند استفاده شود. باتوجه به بحث درآمد زایی و رونق اقتصادی در صنایع لبنی، لزوم جداسازی پروتئین های با ارزش بالا وجود دارد. از سویی نقش اثبات شده (کنترل و درمان) لاکتوفرین در برابر ویروس ها به ویژه ویروس های هم خانواده با کوید ۱۹، بررسی همه جانبه جهت بهره برداری درست از این پروتئین لبنی را لازم و ضروری می کند. به طور کلی با توجه به نقش سلامت بخش فراورده های لبنی با توجه به ترکیبات مفید آن، مصرف نرمال این فراورده ها با سطح کیفی بالا (رعایت استاندارد های بهداشتی)، به عنوان یک رژیم غذایی مغذی و متنوع قابل توصیه و لازم می باشد زیرا علاوه بر تامین نیازهای تغذیه ای و پیشگیری و درمان برخی بیماریها و عارضه ها، در از بین بردن عوامل ویروسی نظیر کوید ۱۹ که درمانهای شناخته شده و مدونی در مورد آنها وجود ندارد، می تواند تاثیر گذار باشد.

تقدیر و تشکر

نگارندگان بر خود لازم می دانند از جناب آقای مهندس قدوسی مدیرعامل محترم شرکت صنایع شیر ایران و جناب آقای دکتر میر مدیرعامل محترم شرکت پگاه تهران که در تدوین مقالات و انجام مطالعات علمی پژوهشی دپارتمان تحقیق و توسعه را حمایت نمودند صمیمانه تقدیر و تشکر نمایند.

منابع

- اسمعیلی، س، داودی، س ح، مرتضویان، س ا م، عبدی س. ۱۳۹۱. اثر ترکیبات طبیعی و خارجی شیر و فراورده های لبنی در پیشگیری از خطر بروز انواع سرطان ها. مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران. ۷(۵): ۶۸۹-۷۰۱.

- امیری، ف.، امیریان، ف.، فرضیان دهکردی، م. ع. ۱۳۹۲. بررسی عملکرد پروتئین تغذیه ای لاکتو فرین حاصل از شیر. همایش پدافند غیر عامل در بخش کشاورزی، جزیره قشم.
- راعی، م. شهیدی، ف. فرهودی، م. جعفری، س. م. رافع، ع. ۱۳۹۷. اثر لاکتوفرین شیر شتر ریزپوشانی شده با کمپلکس های ایزوله ی پروتئین آب پنیر-پکتین بر رشد و زنده مانی رده ی سلولی استئوبلاست MG6. نشریه پژوهش و نوآوری در علوم و صنایع غذایی. ۷ (۲): ۱۱۹-۱۳۲.
- شعربافی، ر. مرادیان، ف. رفیعی، ع. ر. برزگر، ع. ۱۳۹۰. جداسازی و خالص سازی لاکتوفرین از شیر گاو. مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران. ۲۱ (۸۴): ۴۴-۵۱.

- Aala, M., Aghaei Meybodi, H R., Peymani, M., Larijani, B. 2009. Osteoporosis and exercise in postmenopausal women. Iranian Journal of Endocrinology & Metabolism, 11(2), 209-217.
- Adlerova, L., Bartoskova, A., Faldyna, M. 2008. Lactoferrin: review. Journal of Vererinarni Medicina. 53 (9): 457-468.
- Ahearn, T U., McCullough, M L., Flanders, W D., Long, Q., Sidelnikov, E., Fedirko, V., et al. 2011. A randomized clinical trial of the effects of supplemental calcium and vitamin D3 on markers of their metabolism in normal mucosa of colorectal adenoma patients. Cancer Res. 15;71 (2):413-23.
- Brown, C A., Wang, B., Oh, J H. 2008. Antimicrobial Activity of Lactoferrin against Foodborne Pathogenic Bacteria Incorporated into Edible Chitosan Film. Journal of Food Prot. 71, 319-324. DOI: 10.4315/0362-028x-71.2.319.
- Buccigrossi, V., De Marco, G., Bruzzese, E., Ombrato, L., Bracale, I., Polito, G., Guarino, A. 2007. Lactoferrin Induces Concentration-dependent Functional Modulation of Intestinal Proliferation and Differentiation. Pediatr. Res. 61, 410. DOI: 10.1203/pdr.0b013e3180332c8d
- Burns A, Rowland I. 2000. Anti-carcinogenicity of probiotics and prebiotics. Curr Issues Intest Microbiol. 1 (1):13-24.
- Capita, R. Alonso-Calleja, C. 2013. Antibiotic-resistant Bacteria: A Challenge for the Food Industry. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 53, 11-48. DOI:10.1080/10408398.2010.519837.

- Chantaysakorn, P., Richter, R. 2000. Antimicrobial Properties of Pepsin-digested Lactoferrin Added to Carrot Juice and Filtrates of Carrot Juice. *Journal of Food Prot.* 63, 376–380. DOI: 10.4315/0362-028x-63.3.376.
- Collins, J F., Flores, S R., Wang, X., Anderson, G J. 2018. Mechanisms and Regulation of Intestinal Iron Transport, *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 6th ed.; London: Elsevier. pp 1451–1483.
- Cox, B., Sneyd, M J. 2011. School milk and risk of colorectal cancer: a national case-control study. *AmJ Epidemiol.* 173 (4):394-403.
- Du, M., Liu, M., Fan, F., Shi, P., Tu, M. 2017. Structure, function, and nutrition of lactoferrin. In *Mineral Containing Proteins*, Springer. pp. 33-61.
- Francis, G., Gallone, A., Nychas, G., Sofos, J., Colelli, G., Amodio, M., Spano, G. 2012. Factors Affecting Quality and Safety of Fresh-cut Produce. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 52, 595–610. DOI: 10.1080/10408398.2010.503685.
- Freiburghaus, C., Janicke, B., Lindmark-Månsson, H., Oredsson, S., Paulsson, M. 2009. Lactoferricin treatment decreases the rate of cell proliferation of a human colon cancer cell line. *Journal of dairy science.* 92 (6): 2477-2484. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1851>
- Jafari, S M., Assadpoor, E., He, Y., Bhandari, B. 2008. Encapsulation efficiency of food flavours and oils during spray drying. *Journal of Drying Technology*, 26(7), 816-835. doi: <https://doi.org/10.1080/07373930802135972>
- García-Montoya, I A., Cendón, T S., Arévalo-Gallegos, S., Rascón-Cruz, Q. 2012. Lactoferrin a multiple bioactive protein:an overview. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1820(3), 226-236.doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.06.018>
- Gifford, J L., Howard, N H., Vogel, H J. 2005. Lactoferricin: a lactoferrin-derived peptide with antimicrobial, antiviral, antitumor and immunological properties. *Journal of Cellular and Molecular Life Sciences.* 62(22):2588-98. DOI: 10.1007/s00018-005-5373-z
- Guan, R.; Ma, J.; Wu, Y.; Lu, F.; Xiao, C.; Jiang, H.; Kang, T. 2012. Development and Characterization of Lactoferrin Nanoliposome: Cellular Uptake and Stability. *Nanoscale Res. Lett.* 7, 679. DOI: 10.1186/1556-276X-7-679.

- Joslin, R., Erickson, P S., Santoro, H., Whitehouse, N L., Schwab, C G., Rejman, J. 2002. Lactoferrin Supplementation to Dairy Calves1, 2. *J. Dairy Sci.* 85, 1237–1242. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(02) 74187-8
- Kaito, M., Iwasa, M., Fujita, N., Kobayashi, Y., Kojima, Y., Ikoma, J., Imoto, I., Adachi, Y., Hamano, H., Yamauchi, K. 2007. Effect of Lactoferrin in Patients with Chronic Hepatitis C: Combination Therapy with Interferon and Ribavirin. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 22, 1894–1897. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04858.x.
- Kato, I., Endo, K., Yokokura, T. 1994. Effects of oral administration of *Lactobacillus casei* on antitumor responses induced by tumor resection in mice. *Int Journal of Immunopharmacol.* 16(1):29-36.
- Khan, A J., Kumar, P., Paramasivam, M., Yadav, R S. Sahani, M S., Sharma, S. 2001. Camel Lactoferrin, a Transferrin-cum-Lactoferrin: Crystal Structure of Camel Apolactoferrin at 2.6 Å Resolution and Structural Basis of its Dual Role. *Journal of Journal of Molecular Biology.* 309 (3): 751- 761. <https://doi.org/10.1006/jmbi.2001.4692>
- Knasmüller, S., Steinkellner, H., Hirschl, A. M., Rabot, S., Nobis, E. C., Kassie, F. 2001. Impact of bacteria in dairy products and of the intestinal microflora on the genotoxic and carcinogenic effects of heterocyclic aromatic amines. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of utagenesis.* 480:129-38.
- Lang, J., Yang, N., Deng, J., Liu, K., Yang, P., Zhang, G.m Jiang, C. 2011. Inhibition of SARS Pseudovirus Cell Entry by Lactoferrin Binding to Heparan Sulfate Proteoglycans. *PLoS ONE* 6 (8): e23710. doi:10.1371/journal.pone.0023710
- Liew, C., Schut, H A., Chin, S F., Pariza, M W., Dashwood, R H. 1995. Protection of conjugated linoleic acids against 2-amino-3- methylimidazo [4, 5-f] quinoline-induced colon carcinogenesis in the F ۳۴۴rat: a study of inhibitory chanisms. *Carcinogenesis.* 16(12):3037-43.
- Lim, B K., Mahendran, R., Lee, Y.K., Bay, B. H. 2002. Chemopreventive Effect of *Lactobacttlus rhamnosus* on Growth of a Subcutaneously Implanted Bladder Cancer Cell Line in the Mouse.*Cancer Sci.* 93(1):36-41.
- Lu, l., Hangoc, G., Oliff, A., Chen, LT., Shen, R., Broxmeyer, H E. 1987. Protective influence of lactoferrin on mic infected with the polycythemia-inducing strain of friend virus complex. *Cancer Res.* 47: 4184-8.

- Madureira, A., Tavares, T., Gomes, A M P., Pintado, M., Malcata, F X. 2010. Invited Review: Physiological Properties of Bioactive Peptides Obtained from Whey Proteins. *J. Dairy Sci.* 93, 437–455. DOI:10.3168/jds.2009-2566.
- Manzoni, P. 2019. Clinical Studies of Lactoferrin in Neonates and Infants: An Update. *Breastfeeding Med.* 14 (S1), S–25, Clinical Aspects of Human Milk Open Access license.
- Marchewka, D., Roterman, I., Strus, M., Śpiewak, K., Majka, G. 2012. Structural Analysis of the Lactoferrin Iron Binding Pockets. *Bio-Algorithms Med.-Syst.* 8, 351–359.
- McCann, K., Lee, A., Wan, J., Roginski, H., Coventry, M. 2003. The Effect of Bovine Lactoferrin and Lactoferricin B on the Ability of Feline Calicivirus (a Norovirus Surrogate) and Poliovirus to Infect Cell Cultures. *J. Appl. Microbiol.* 95, 1026–1033.
- Mohamed W A., Salama, R., Schaalán, M F. 2019. A pilot study on the effect of lactoferrin on Alzheimer’s disease pathological sequelae: Impact of the p-Akt/PTEN pathway. *Journal of Biomedicine & Pharmacotherapy.* 111: 714-723. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.118>
- Mistry, N., Drobni, P., Näslund, J., Sunkari, V G., Jenssen, H., Evander, M. 2007. The Anti-papillomavirus Activity of Human and Bovine Lactoferricin. *Antiviral Res.* (75) 258–265. DOI: 10.1016/j.antiviral.2007.03.012.
- Parodi, P. 2007. A Role for Milk Proteins and Their Peptides in Cancer Prevention. *Curr. Pharm. Des.* 13, 813–828. DOI: 10.2174/138161207780363059.
- Park, Y., Juárez, M., Ramos, M., Haenlein, G. 2007. Physico-chemical Characteristics of Goat and Sheep Milk. *Small Ruminant Res.* 68, 88–113. DOI: 10.1016/j.smallrumres.2006.09.013.
- Perez Espitia, P J., De Fátima Ferreira Soares, N., Dos Reis Coimbra, J S., De Andrade, N J., Souza Cruz, R., Alves Medeiros, E A. 2012. Bioactive Peptides: Synthesis, Properties, and Applications in the Packaging and Preservation of Food. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 11, 187–204.
- Puddu, P., Borghi, P., Gessani, S., Valenti, P., Belardelli, F., Seganti, L. 1998. Antiviral effect of bovine lactoferrin saturated with metal ions on early steps of human immunodeficiency virus type 1 infection. *The International Journal*

- of Biochemistry & Cell Biology, 30(9), 1055–1062. [https://doi.org/10.1016/s1357-2725\(98\)00066-1](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(98)00066-1)
- Rogeli, I. 2000. Milk, Dairy products, Nutrition and health. Food technology and biotechnology. [https://www.researchgate.net/publication/228591974 Milk Dairy Products Nutrition and Health](https://www.researchgate.net/publication/228591974_Milk_Dairy_Products_Nutrition_and_Health)
 - Rollini, M., Nielsen, T., Musatti, A., Limbo, S., Piergiovanni, L., Hernandez Munoz, P., Gavara, R. 2016. Antimicrobial Performance of Two Different Packaging Materials on the Microbiological Quality of Fresh Salmon. Coatings. DOI: 10.3390/coatings6010006.
 - Shashikumar, C., Puranik, D. 2011. Study on Use of Lactoferrin for the Biopreservation of Paneer. Tropical Agricultural Research. 23 (1): 70- 76.
 - Shin, K., Yamauchi, K., Teraguchi, S., Hayasawa, H., Tomita, M., Otsuka, Y., Yamazaki, S. 1998. Antibacterial Activity of Bovine Lactoferrin and Its Peptides against Enterohaemorrhagic Escherichia Coli O157: H7. Lett Appl. Microbiol. 26: 407–411.
 - Sofos, J N., Beuchat, L R., Davidson, P M., Johnson, E. A. 1998. Naturally Occurring Antimicrobials in Food. Regul. Toxicol. Pharmacol. 28, 71. DOI:10.1006/rtp.1998.1246.
 - Tomita, M., Wakabayashi, H., Shin, K., Yamauchi, K., Yaeshima, T., Iwatsuki, K. 2009. Twenty-five years of research on bovine lactoferrin applications. Biochimie, 91(1), 52-57. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2008.05.021>
 - Velusamy, S K., Poojary, R., Ardesna, R., Alabdulmohsen, W., Fine, D H., Velliyagounder, K. 2014. Protective effects of human lactoferrin during Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced bacteremia in lactoferrin-deficient mice. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 58(1):397-404. doi: 10.1128/AAC.00020-13.
 - Wakabayashi, H., Oda, H., Yamauchi, K., Abe, F. 2014. Lactoferrin for prevention of common viral infections. Journal of infection and chemotherapy. 20 (11): 666- 671. doi: 10.1016/j.jiac.2014.08.003
 - Wakabayashi, H., Yamauchi, K., Takase, M. 2006. Lactoferrin research, technology and applications. International Dairy Journal. 16 (11): 1241-1251. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2006.06.013>

- Wang, Z., McCauley, L K. 2011. Osteoclasts and odontoclasts: signaling pathways to development and disease. *Oral Diseases*, 17(2), 129-42. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01718.x>
- Wisgrill, L., Wessely, I., Spittler, A., Förster-Waldl, E., Berger, A., Sadeghi, K. 2018. Human Lactoferrin Attenuates the Proinflammatory Response of Neonatal Monocyte-derived Macrophages. *Clin. Exp. Immunol.* 192, 315–324. DOI: 10.1111/cei.13108.
- Zhang P, Liu J, Li W, Li S, Han X. Lactoferricin B reverses cisplatin resistance in head and neck squamous cell carcinoma cells through targeting PD- L1. *Cancer Med.* 2018; 7(7):3178-87. [DOI:10.1002/cam4.1529] [PMID] [PMCID]
- Vargas Casanova Y, Rodríguez Guerra JA, Umaña Pérez YA, Leal Castro AL, Almanzar Reina G, García Castañeda JE, et al. Antibacterial synthetic peptides derived from bovine lactoferricin exhibit cytotoxic effect against MDA-MB-468 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines. *Mol.* 2017; 22(10):1641. [DOI:10.3390/molecules22101641] [PMID] [PMCID]